

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

Année 1976

N° 277

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'état)

par

M. DELOZIER Thierry

né le 26 Avril 1950 à Sainte Marie aux Anglais

présentée et soutenue publiquement le

26 FEV. 1976

Titre de la Thèse :

Influence de la dose et du volume irradié dans l'apparition des
myélopathies post-radiothérapeutiques tardives.

(Etude de 248 irradiations de la région cervicale)

Président : M. le Professeur R. VILLEY

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

Année 1976

N°

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'état)

par

M. DELOZIER Thierry

né le 26 Avril 1950 à Sainte Marie aux Anglais

présentée et soutenue publiquement le

Titre de la Thèse :

Influence de la dose et du volume irradié dans l'apparition des
myélopathies post-radiothérapeutiques tardives.

(Etude de 248 irradiations de la région cervicale)

Président : M. le Professeur R. VILLEY

UNIVERSITY OF LEIDEN



A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND VILLOT

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette table.

A MA FEMME

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND VILLEY

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.S. ABBATUCCI

Chef de Service du Service de Radiothérapie et Télé-
cobaltéhrapie.

Directeur du Centre "François Baclesse".

qui nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son
Service.

AU PERSONNEL DU CENTRE FRANCOIS BACLESSE

et plus particulièrement le Personnel du Service de
Radiothérapie et Télécobalthérapie.

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	EVARD	Clinique chirurgicale A
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	LHIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
	MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
	MORIN	Séméiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	DRODOWSKY	Biochimie médicale
	IZARD	Histologie et embryologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et embryologie
	THOMAS	Hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRE DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADAM	Neuro-chirurgie
	AUBRIOT	Orthopédie, traumatologie
	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Melle	DENIZET	Radiologie
MM.	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
Mme	LECACHEUX	Maladies infectieuses
MM.	LECHEVALIER	Neurologie
	LECOQ	Ophtalmologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Gynécologie, obstétrique
	POTIER J.C.	Médecine expérimentale
	POTTIER M.	Physiologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	VERWAERDE	Thérapeutique
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).

TABLE DES MATIERES

- I - INTRODUCTION
- II - BUT DU TRAVAIL
- III - METHODE DE TRAITEMENT AU CENTRE FRANCOIS BACLESSE
- IV - REVISION DOSIMETRIQUE
- V - ETUDE DES CAS DE MYELOPATHIE
- VI - CHOIX DES SUJETS TEMOINS
- VII - FACTEURS GENERAUX
- VIII- ETUDE
 - Dose maximale
 - Nombre de niveaux médullaires ayant reçu la dose maximale
 - Dose à chaque niveau médullaire
 - Doses à l'avant et à l'arrière de chaque niveau médullaire
 - Dose moyenne
 - Discussion
 - Doses de tolérance
 - Conclusions pratiques
- IX - REVUE DE LA LITTERATURE
- X - CONCLUSION
- XI - BIBLIOGRAPHIE

I - I N T R O D U C T I O N

Les myélopathies post-radiothérapeutiques représentent une des plus graves complications de la radiothérapie.

Leur fréquence a augmenté avec l'apparition des hautes énergies qui permettent de délivrer une dose en profondeur plus importante.

Les myélopathies post-radiothérapeutiques touchent le plus souvent la moëlle cervicale du fait :

- de la fréquence des irradiations de cette région.
- de la proximité de la moëlle cervicale et du volume cible (adénopathies, lésion primitive O.R.L.) à tel point que la moëlle est parfois irradiée à la même dose que le volume cible.

Du point de vue clinique, on distingue les myélopathies post-radiothérapeutiques précoces et tardives. Leurs pronostics et, vraisemblablement leurs pathogénies, sont différents.

En ce qui concerne la myélopathie tardive, ses aspects radiologiques et anatomiques sont maintenant mieux connus. Sa physiopathologie fait l'objet de nombreux travaux orientés dans trois directions :

- théorie immunologique.
- théorie vasculaire.
- théorie de l'atteinte myélinique primitive.

L'importance respective de la dose, du volume irradié et des facteurs chronologiques dans l'apparition de la myélopathie est encore mal connue.

Si l'existence d'une dose, au-dessous de laquelle le risque de myélopathie paraît minime, est établie; cette dose est différente selon les auteurs. Le fait que, pour une même dose, certains sujets seulement font une myélopathie ne facilite pas la détermination de la dose tolérable par la moëlle.

L'influence de la hauteur du segment de moëlle irradié est soupçonnée : la plupart des auteurs proposent deux doses de tolérance différentes pour les "grands" et "petits" volumes. Par contre l'influence d'un gradient antéro-postérieur de doses, d'un éventuel surdosage ou sousdosage localisé n'a pas été mise en évidence.

En ce qui concerne les facteurs chronologiques, leur importance est admise depuis l'observation de Boden : un malade, qui avait reçu une dose unique de 2 000 rads, avait développé une myélopathie post-radiothérapique, alors que la même dose délivrée en plusieurs fractions pendant deux semaines n'avait pas entraîné de trouble chez d'autres sujets. L'étalement et le fractionnement jouent donc un rôle important dans l'effet d'une irradiation.

-:-:-:-

II - BUT DU TRAVAIL

Le but de l'étude est de préciser l'influence de la dose et du volume dans l'apparition des myélopathies post-radiothérapeutiques :

A - La dose :

- . Existe-t-il une relation entre la dose et l'apparition des myélopathies ?
- . Cette relation est-elle de type aléatoire avec un risque potentiel de myélopathie lors de chaque irradiation, ou existe-t-il une dose minimale nécessaire pour provoquer une myélopathie ?
- . Dans ce cas, quelle est cette dose ?

B - Le volume :

- . A dose égale, existe-t-il une relation entre le volume irradié et l'apparition des myélopathies ?
- . L'augmentation du volume impose-t-elle une réduction de la dose pour éviter les complications ?

Les réponses à ces questions permettront peut-être de prévoir ,et surtout d'éviter, l'apparition des myélopathies post-radiothérapeutiques tardives.

Nous avons choisi comme principe de comparer des irradiations ayant provoqué des myélopathies et des irradiations n'ayant entraîné aucun trouble neurologique.

L'étude porte sur les malades traités par Télécobalt au CENTRE "FRANCOIS BACLESSE", de janvier 1960 à août 1972, exclusivement sur la région cervicale.

III - METHODE DE TRAITEMENT AU C.F.B.

Les techniques de télécobalthérapie utilisées au Centre "François Baclesse" ont pour objectif de réaliser les conditions suivantes :

- une connaissance aussi précise que possible de la dose délivrée et de sa répartition spatiale et chronologique pour chaque cas individuel ;
- une reproductibilité absolue de chaque séance d'irradiation tout au long du traitement.

Il est donc nécessaire :

- que la position du malade soit parfaitement définie et invariable pendant tout le temps du traitement ;
- que les systèmes de repérage du volume cible, des organes critiques, soient les plus rigoureux.

Le protocole de traitement comprend :

A - La position de traitement :

La position couchée est exclusivement utilisée ; elle réduit les problèmes d'immobilisation et fournit un excellent plan de référence: celui de la table.

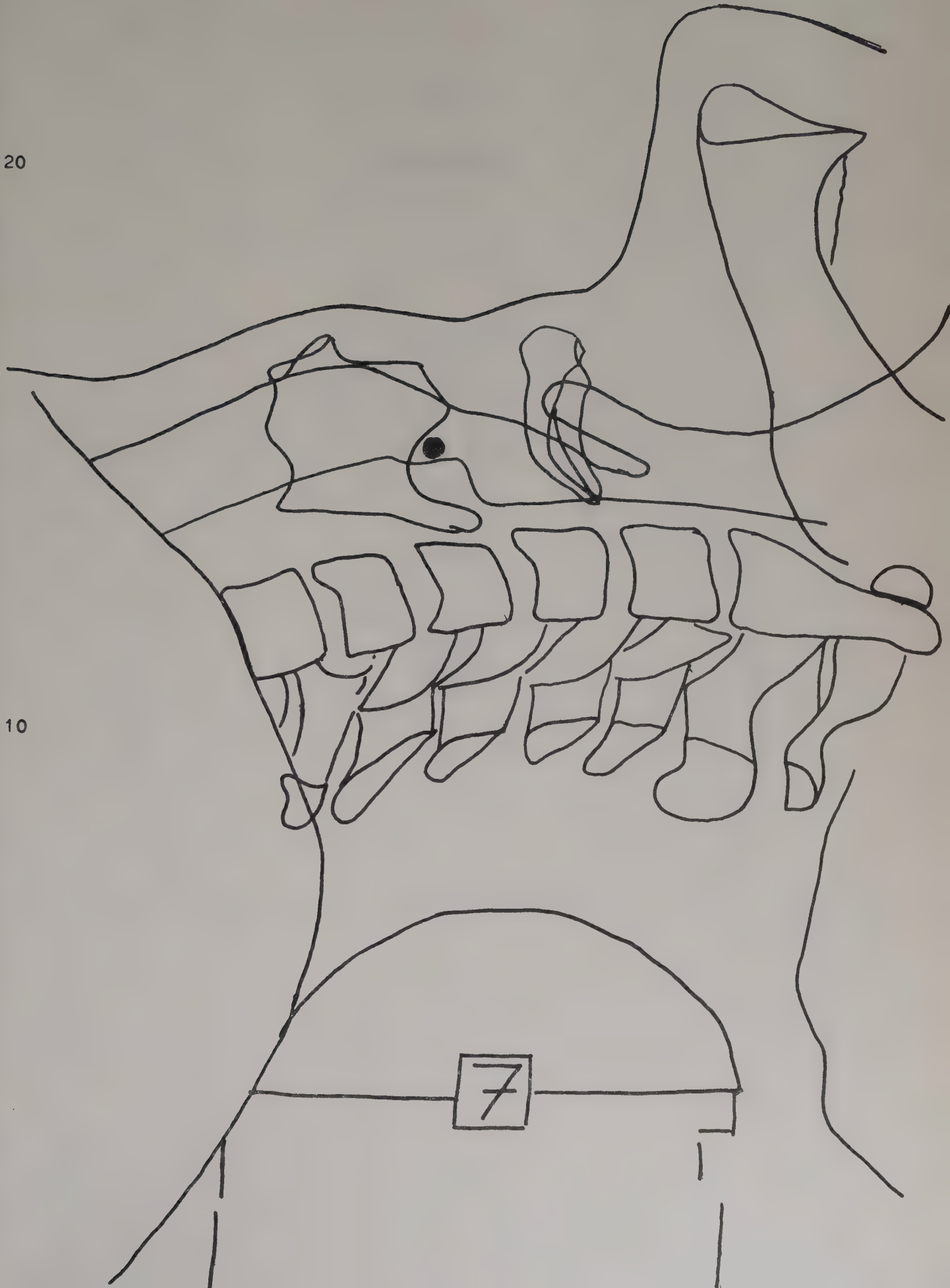
Pour les irradiations cervicales, la position standard en décubitus dorsal est complétée par l'utilisation de cales de bois placées sous la nuque.

Une de ces cales a une forme arrondie et mesure 3 cm d'épaisseur ; les autres ont 1 cm d'épaisseur et peuvent être ajoutées selon les besoins ; la hauteur totale est définie pour chaque malade. Ces cales sont destinées à immobiliser la colonne cervicale en hyperextension, l'occiput reposant sur la table.

L'immobilisation latérale est obtenue en posant deux briques de plomb de part et d'autre de la tête en regard des régions temporales.

Fig. 1

Radiographie de repérage



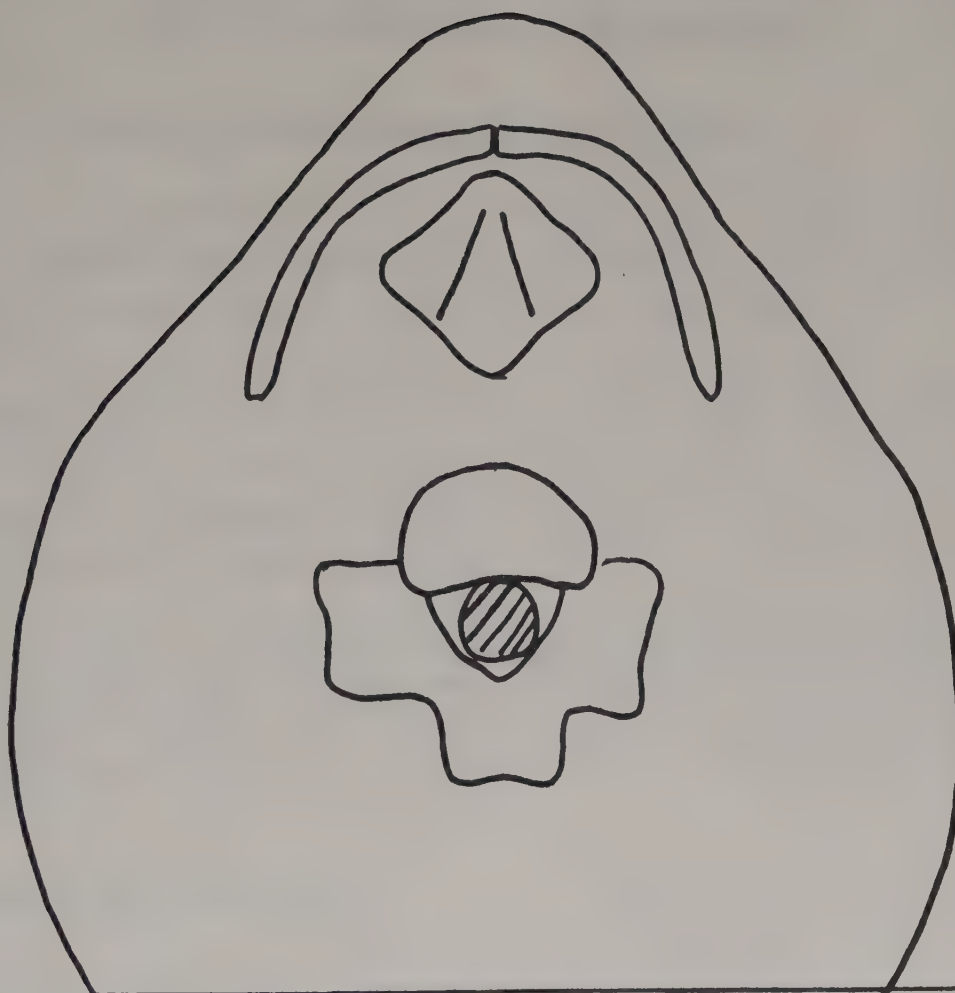
20

10

7

Fig. 2

"Conformation"



B - Le repérage :

1°) Système de référence :

Le repérage du volume cible se fait par rapport à 3 plans de référence :

- . le plan de la table
- . le plan sagittal médian
- . le plan axial transverse passant par le faisceau directeur de la radiographie de repérage.

2°) Le Système de repérage radiographique :

. La radiographie de repérage (fig. 1) est faite de profil strict avec un rayon directeur perpendiculaire au plan sagittal médian, le malade étant en position de traitement.

. Le point de centrage du faisceau est repéré par une marque de plomb fixée sur la peau du malade ; de même une autre marque placée à la verticale de la précédente, permettra, lors de la mise en traitement, de replacer le sujet dans la même position par la simple reconstitution de cette verticale.

. Sur le cliché apparaît une règle graduée posée au plan médian sur la table de repérage. Elle permet de mesurer la taille de chaque structure anatomique médiane et de préciser sa hauteur par rapport au plan de la table.

C - Relevé des contours :

. Le sujet est placé en position de repérage, sur une table spéciale sur laquelle se déplace le conformateur. Cet appareil permet de relever les contours du sujet selon un plan axial transverse. En général le plan de coupe étudié est celui qui passe par le milieu du volume cible, cependant plusieurs conformations peuvent être faites dans des plans différents.

. Le relevé des contours est ensuite reporté sur une feuille de papier millimétré.

. Les structures anatomiques visibles sur le cliché de repérage peuvent alors être reportées (fig. 2).

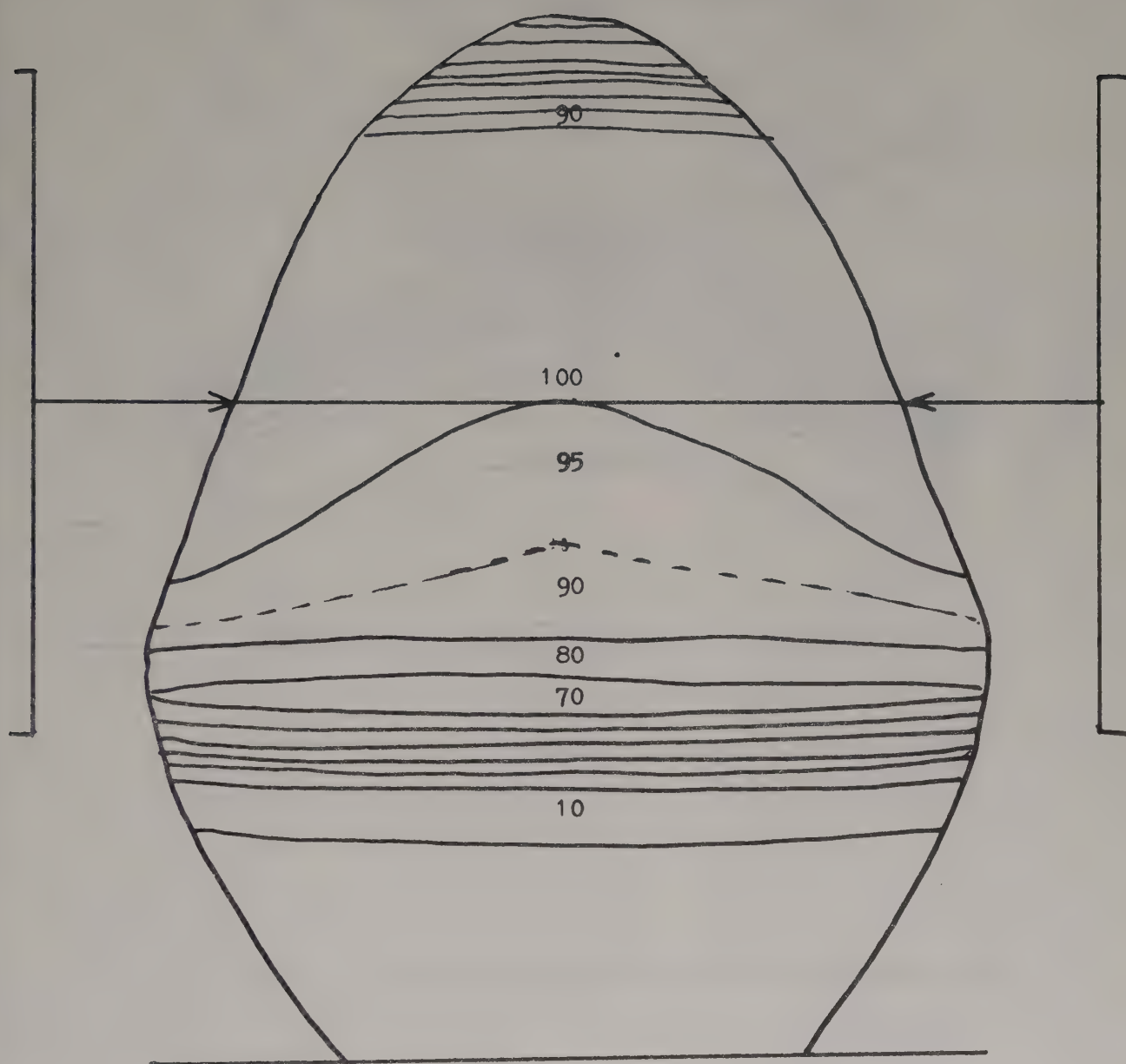


Fig. 3 : 2 champs latéraux opposés

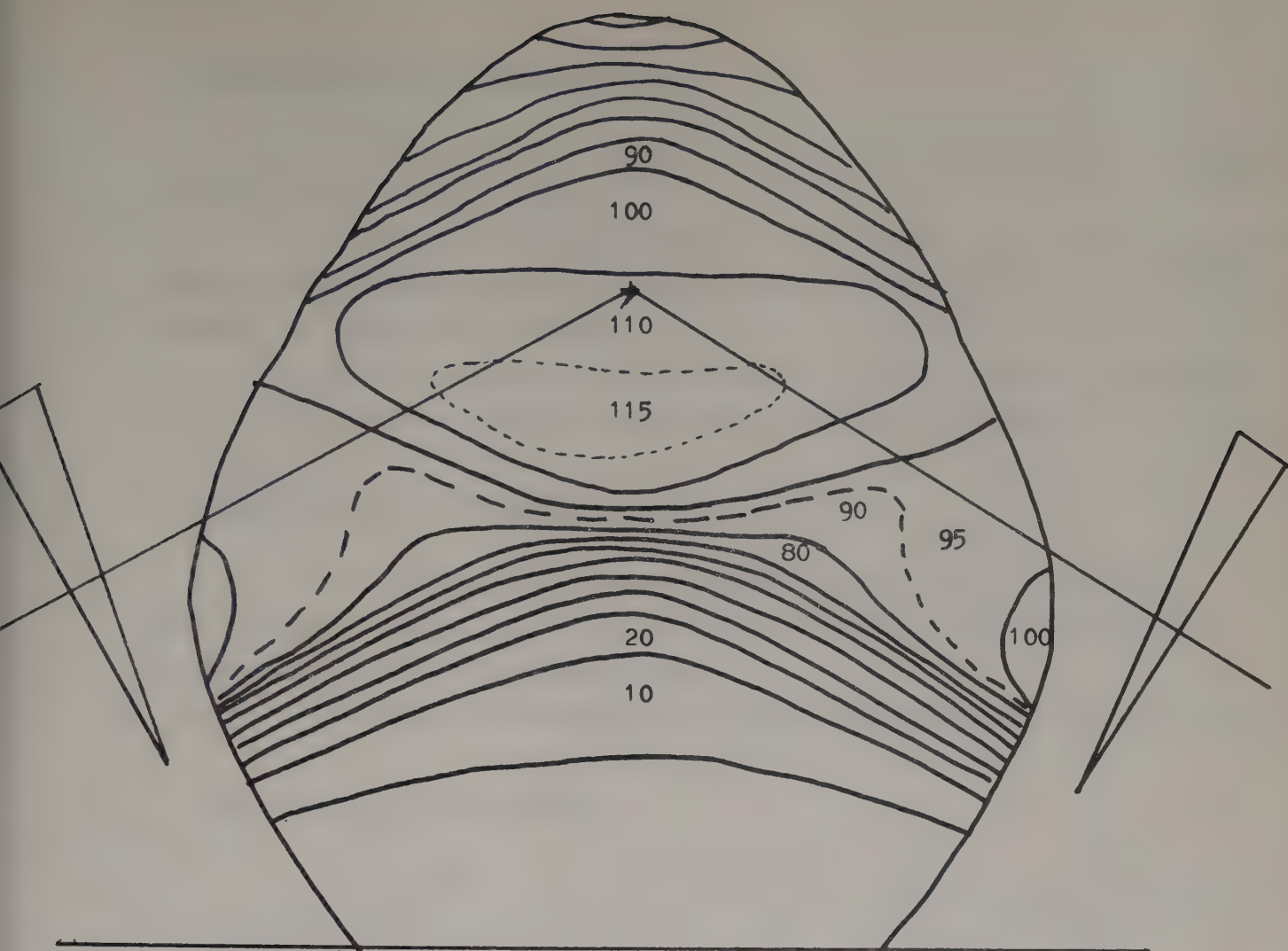


Fig. 4 : 2 champs obliques postérieurs avec coins

D - Localisation du volume cible :

. Le volume cible englobe la totalité des lésions connues et leurs extensions probables.

. Sur le cliché de repérage, on détermine les limites antérieures et postérieures du volume cible, ainsi que sa hauteur par rapport au point de centrage.

. Sur la conformation on détermine les limites latérales et on reporte les limites antérieures et postérieures.

E - Localisation des organes critiques :

. Les organes critiques représentent tous les organes pour lesquels une dose égale ou inférieure à celle distribuée au volume cible est préjudiciable.

. Ils sont localisés de la même façon que le volume cible.

F - Choix de la technique :

. l'ensemble du volume cible doit recevoir, par définition, la dose tumorale optimale choisie ; les organes critiques la dose la plus faible possible.

. Le choix de la technique utilisée sera fait en fonction de ces deux critères en sélectionnant, dans un atlas d'isodoses établies pour des cas analogues, celle qui paraît la mieux adaptée au cas particulier.

. Toutes les techniques utilisées sont en général isocentriques, c'est-à-dire que tous les axes des faisceaux d'irradiation passent tous par un point correspondant à l'axe de rotation de l'appareil de traitement.

Quatres types de techniques sont le plus souvent utilisées, pour la région cervicale :

1°) Deux champs latéraux opposés (fig. 3) avec ou sans coins, de mêmes dimensions, apportant chacun 50 % de la dose.
Les dimensions de ces champs varient d'un malade à l'autre selon l'importance du volume à irradier.

2°) Deux champs obliques postérieurs (fig. 4) avec ou sans coins, de mêmes dimensions, apportant chacun 50 % de la dose.
Les dimensions et l'inclinaison de ces champs varient d'un

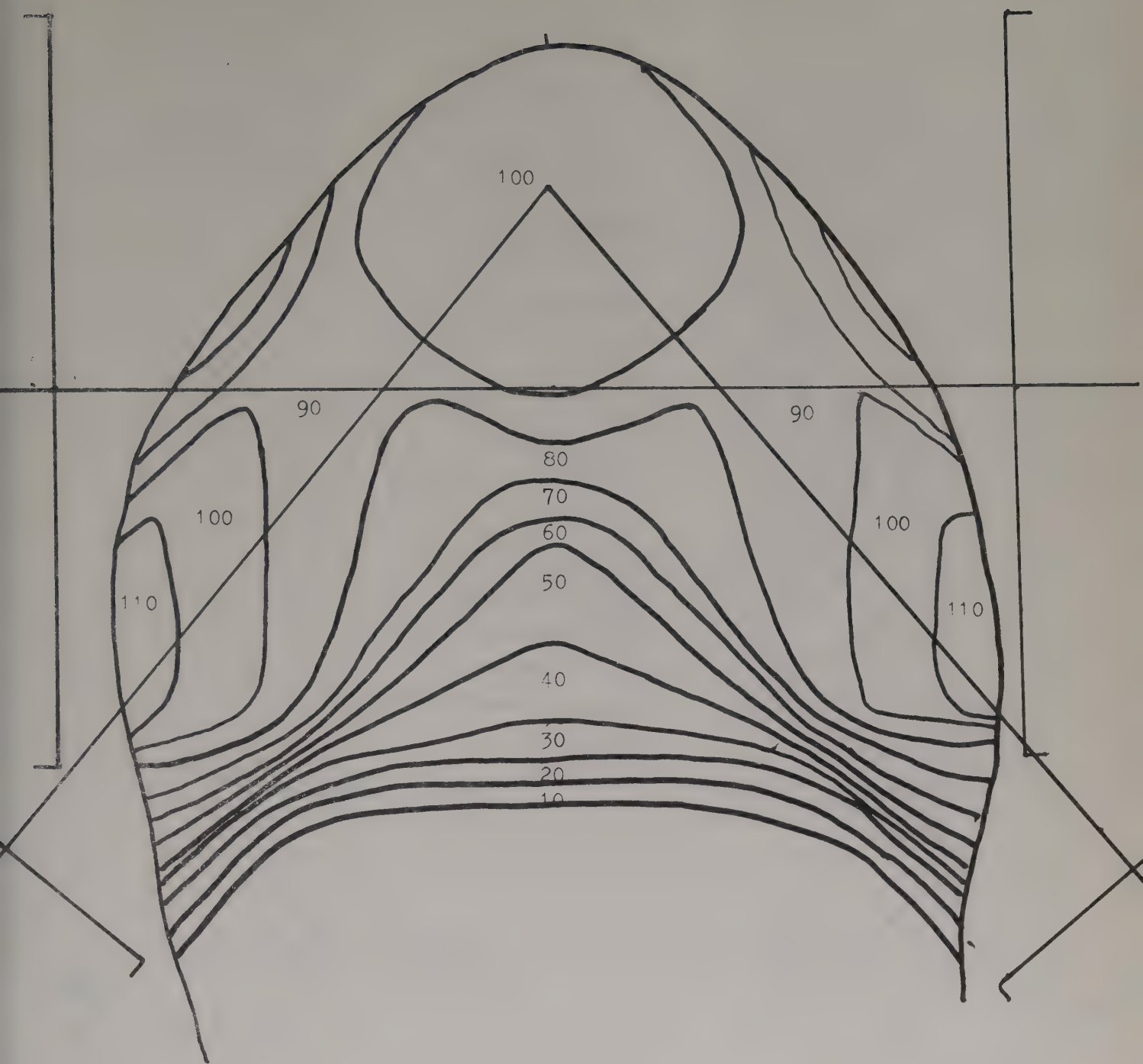


Fig. 5 : Technique à 4 champs :

- 2 champs latéraux
- 2 champs obliques postérieurs

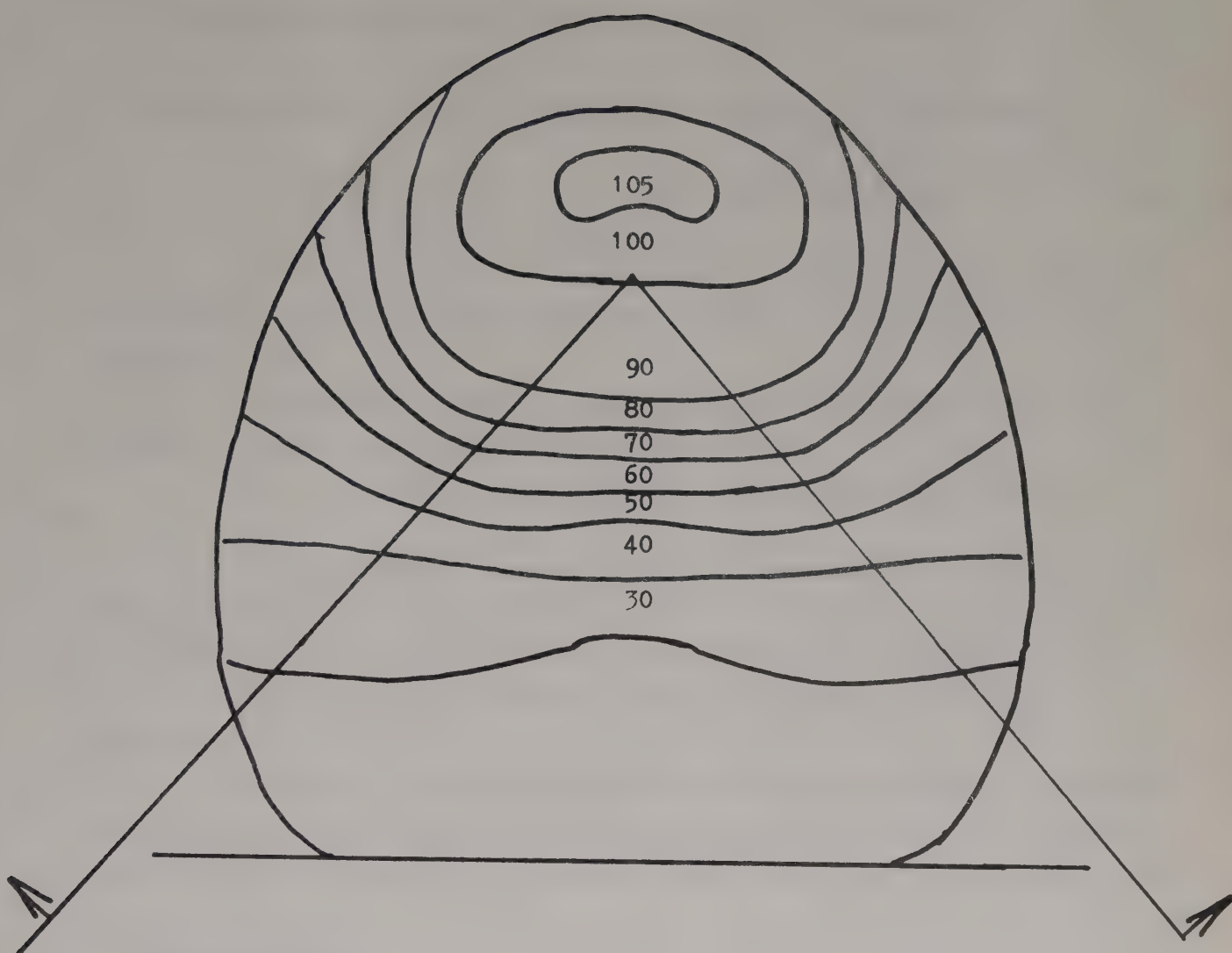


Fig. 6 : Cyclothérapie pendulaire

malade à l'autre selon le volume à irradier.

3°) Une combinaison des deux techniques précédentes (fig. 5).

4°) Une cyclothérapie pendulaire (fig. 6) un seul champ qui oscille autour d'un axe. Les dimensions, l'angle de rotation varient également selon le volume à irradier.

G - Le choix de la dose et de la chronologie du traitement :

. La dose délivrée au volume cible est déterminée en fonction des critères cliniques et histologiques.

. La chronologie du traitement est déterminée en fonction des possibilités de déplacement du malade, et de l'urgence de l'irradiation.

. L'étalement est le nombre de jours écoulés depuis la première séance jusqu'à la dernière séance.

. Le fractionnement représente le nombre de séances.

La connaissance de ces éléments permet, en utilisant la formule d'Ellis, de déterminer la N.S.D. (Nominal Standard Dose) qui intègre en un seul nombre : étalement, fractionnement, dose.

Ceci permet de comparer deux protocoles d'irradiation différents.

La plupart des radiothérapeutes ayant adopté un rythme de 5 séances de 200 rads par semaine, c'est à ce débit hebdomadaire que nous nous référerons en parlant de rads équivalents (tableau 1).

H - La dosimétrie :

La dosimétrie comprend :

- d'une part : le calcul du temps de traitement en fonction des différentes épaisseurs, de la grandeur des champs et du débit de la source.

- d'autre part : le calcul des surdosages et sous-dosages éventuels et des doses reçues par les organes critiques.

Tableau I : Equivalence de différents types de fractionnement

Rads : 200 rads par séance 5 séances par semaine	Rads : 300 rads par séance 3 séances par semaine	Rads : 400 rads par séance 2 séances par semaine	N.S.D.	TDF	Rads équivalents
1 000	900	800	560	17	1 000
2 000	1 800	1 600	870	33	2 000
3 000	2 700	2 400	1 130	49	3 000
4 000	3 600	3 200	1 355	66	4 000
5 000	4 500	4 000	1 570	82	5 000
6 000	5 400	4 800	1 765	99	6 000
7 000	6 300	5 600	1 950	115	7 000
8 000	7 200	6 400	2 120	132	8 000

I - Le traitement proprement dit :

Toutes les données concernant l'irradiation sont regroupées sur une fiche standard qui comporte :

- la localisation et les dimensions des champs ;
le centrage des champs est repéré par des points tatoués sur le malade ;
- l'angle d'incidence ;
- le rythme des séances ;
- la dose par séance et la dose totale par champ ;
- le temps de traitement par champ.

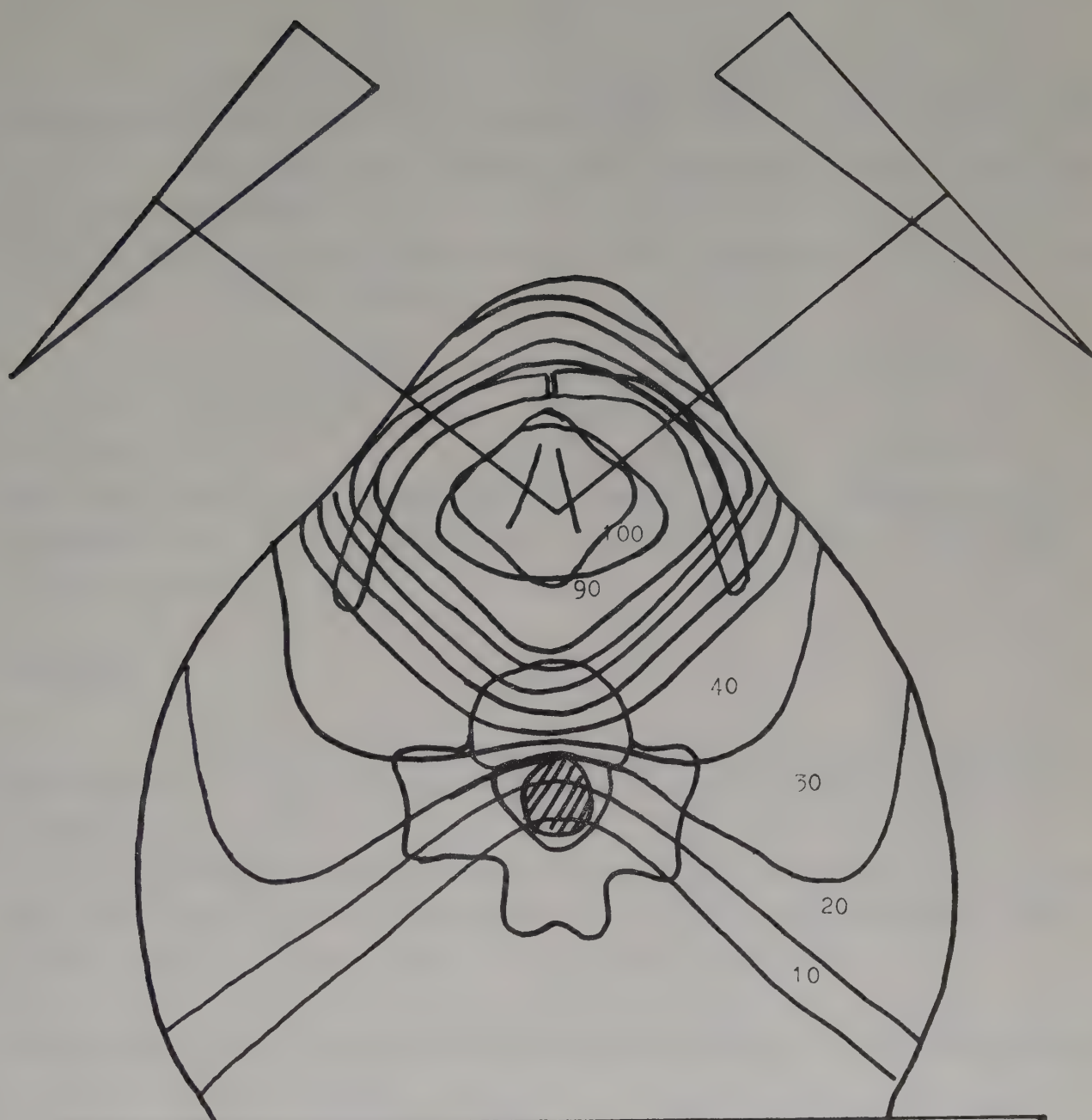
J - La gammagraphie de contrôle :

Un ou plusieurs clichés de contrôle sont pris directement sous l'appareil de traitement par gammagraphie.

Ils représentent la silhouette du malade en position de traitement avec en surimpression un champ de traitement. Ils permettent de vérifier que le centrage des champs correspond bien à celui qui était défini lors de la mise en traitement.

-:-:-:-

Fig. 7 : Isodose appliquée à un cas particulier



IV - R E V I S I O N D O S I M E T R I Q U E

La conservation de tous ces documents permet a posteriori de pratiquer une "révision dosimétrique".

Elle permet de calculer avec précision la dose reçue par un organe déterminé.

Cette dose est d'abord exprimée en "rads physiques" sans tenir compte des facteurs chronologiques.

En connaissant l'étalement et le fractionnement on calcule la N.S.D.. On s'exprime alors en "RET".

La connaissance de la N.S.D. permet de rapporter (tableau 1) la dose reçue par cet organe à une dose délivrée selon le fractionnement classique de 5 fois 200 rads par semaine. On s'exprime alors en "rads équivalents".

Critique :

La révision dosimétrique suppose que le traitement est effectué de la même manière à chaque séance ; ce qui n'est pas forcément le cas.

La ou les gammagraphies de contrôle vérifient que le traitement correspond bien aux documents de la mise en traitement, mais elles ne sont le témoin que de la séance concernée.

Technique de la révision dosimétrique au niveau de la moëlle cervicale

Sur la radio de repérage la règle graduée permet de lire la hauteur du canal rachidien par rapport au plan de la table, pour chaque niveau vertébral intéressé par l'irradiation.

Le canal rachidien peut être replacé sur la conformation ; l'utilisation de l'isodose correspondant à la technique utilisée permet de calculer les doses délivrées au niveau du canal rachidien (fig. 7).

Ces doses sont ensuite exprimées en RET ou en rads délivrés selon le fractionnement classique (rads équivalents).

Dans l'exposé qui suit toutes les doses concernant nos malades sont exprimées en "rads équivalents".

Nous n'avons pas tenu compte de l'absorption due à la vertèbre.

-:-:-

V - E T U D E D E S C A S D E M Y E L O P A T H I E

Treize cas de myélopathies cervicales ont été provoqués par une irradiation pratiquée au CENTRE "FRANCOIS BACLESSE".

Douze cas ont eu une irradiation uniquement de la moëlle cervicale.

Un cas a été irradié à la fois sur le rachis cervical et sur la région thoracique, ce cas est exclus de l'étude du fait de l'irradiation de la région thoracique.

OBSERVATION N° 1 :

Monsieur M... René, né en 1911

- Age au moment du traitement : 60 ans.
- Traité pour un épithélioma de la vallécule droite débordant sur la base de langue.
- Le traitement comprend une irradiation par Cobalt sur la lésion primitive et les aires ganglionnaires :
 - . 5 400 rads sont délivrés en 18 séances pendant 42 jours, à raison de 3 séances de 300 rads par semaine, par deux champs latéraux opposés de 11 x 9 (le chiffre souligné représente la hauteur du champ) ; et un champ antérieur de 20 x 9 cm assurant l'irradiation sus-claviculaire ;
 - . La dernière séance a eu lieu le 27 Juillet 70.

Signes cliniques :

- Octobre 71 :
 - . Diminution de la force musculaire au membre inférieur gauche qui entraîne une marche difficile ; en même temps apparaît une gêne motrice de la main gauche et des douleurs cervico-sus-claviculaires gauches.
- Février 73 :
 - . Persistance des douleurs.
 - . Aggravation réalisant une quadriplégie asymétrique.
 - . Très importante diminution de la force musculaire des membres supérieur et inférieur gauches.
 - . Parésie des membres supérieur et inférieur gauches.
 - . Hypoesthésie tactile et thermoalgésique des quatre membres et du tronc remontant jusqu'au niveau C4 - C5.
 - . Réflexes ostéotendineux présents à droite et à gauche, plus vifs à gauche.

- . Signe de Babinski bilatéral.
- . Troubles sphinctériens.

Myélographie gazeuse :

- Grosse moëlle de C2 à C5 dans un canal de volume normal ; segments sus et sous-jacents normaux.
- Les mouvements d'extension et de flexion du rachis n'apportent aucun élément particulier.

Le malade décède le 14 Février 73 à son domicile.

La révision dosimétrique montre que la moëlle cervicale a reçu :

- | | | |
|--|---|-------------------------------|
| - <u>En C1</u> : de 4 850 rads en avant
à 4 350 rads en arrière | } | en 18 séances
- 42 jours - |
| - <u>De C2 à C4</u> : 5 400 rads d'avant en arrière | | |

Soit en tenant compte des facteurs chronologiques :

- En C1 : de 5 150 rads en avant
à 4 300 rads en arrière
- De C2 à C4 : 6 100 rads équivalents d'avant en arrière.

-:-:-:-

OBSERVATION N° 2 :

Monsieur L... Tayeb, né en 1913

- Traité en octobre 71 pour un épithélioma du larynx.
- Le traitement comprend une irradiation par Cobalt sur la lésion et les aires ganglionnaires:
 - . 5 400 rads sont délivrés en 18 séances pendant 44 jours, à raison de 3 séances de 300 rads par semaine ; par deux champs latéraux opposés de 12 x 13 cm et un champ antérieur sus-claviculaire de 20 x 6 cm ;
 - . La dernière séance a eu lieu le 10 novembre 71.

Clinique :

- Courant 73 : apparition progressive d'une paraplégie qui évolue vers la quadriplégie :
 - . déficit des deux membres inférieurs
 - . déficit du membre supérieur droit
 - . réflexes ostéotendineux vifs aux quatres membres
 - . signes d'Hoffmann bilatéral
 - . signe de Babinski bilatéral
- Trois ans après son irradiation le malade est vivant.

La révision dosimétrique montre que la moëlle a reçu :

- De C1 à C6 : 5 400 rads d'avant en arrière en 18 séances 44 jours.

Soit en tenant compte des facteurs chronologiques :

- De C1 à C6 : 6 100 rads équivalents d'avant en arrière.

OBSERVATION N° 3 :

Monsieur J... Raymond, né en 1917

- Traité en avril 71 pour un épithélioma de la base de la langue avec adénopathie sous-maxillaire homolatérale.
- Le traitement comprend une irradiation par Cobalt sur la lésion et les aires ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires bilatérales :
 - . 5 400 rads délivrés en 18 séances pendant 44 jours, Par deux champs latéraux, cervicaux, opposés de 13 x 6 cm et un champ antérieur sus-claviculaire de 20 x 12 cm.
 - . La dernière séance a eu lieu le 14 Mai 71.

Clinique :

- Les premiers signes de myélopathie apparaissent en mars 72, sous forme d'un dérobement de la jambe droite à la marche. Il existe une hyper-réflexie du membre inférieur droit sans signe de Babinski.
- Les troubles vont en s'aggravant et le 20 avril 72, il existe :
 - . une diminution de la force musculaire du membre inférieur droit, avec exagération des réflexes rotuliens et achilléens ;
 - . une exagération des réflexes ostéotendineux aux membres supérieurs ;
 - . une anesthésie thermoalgésique sur tout le membre inférieur gauche et le tronc jusqu'à C4 - C5.
- Le 21 juin 72 l'examen neurologique montre :
 - . un syndrome pyramidal des deux membres inférieurs avec Babinski bilatéral et des réflexes ostéotendineux plus marqués à droite ;
 - . un syndrome pyramidal du membre supérieur droit ;
 - . une diminution du bicipital gauche avec hypoesthésie dans le territoire C4 - C5 gauche.

/...

. apparition de troubles sphinctériens.

Myélographie gazeuse :

- Elle met en évidence une grosse moëlle en C3 - C4 avec diminution de l'espace clair péri-médullaire et cervicarthrose.

Le malade décède le 18 Juillet 72 à son domicile.

La révision dosimétrique montre que la moëlle a reçu :

- De C1 à C3 : 5 950 rads d'avant en arrière
en 18 séances - 44 jours -

Soit en tenant compte des facteurs chronologiques :

- De C1 à C3 : 7 000 rads équivalents d'avant en arrière.

-:-:-:-

OBSERVATION N° 4 :

Monsieur R... André, né en 1903

- Agé de 67 ans.

- Traité pour lésion épiglottique avec adénopathie sous-angulo-maxillaire droite, fixée, de 4 x 6 cm.

- Le traitement comprend :

. Une irradiation par Télécobalt sur la lésion et les territoires ganglionnaires cervico-sus-claviculaires délivrée en deux séries :

1° 3 000 rads en 15 séances pendant 21 jours délivrés par deux champs cervicaux latéraux opposés de 11 x 12 cm et un champ antérieur sus-claviculaire de 20 x 7 cm.

2° Après un intervalle de 9 jours :

2 700 rads en 9 séances pendant 21 jours par la même technique.

. Après un intervalle de 60 jours, un complément d'irradiation sur l'adénopathie sous-angulo-maxillaire droite est entrepris, à raison de 2 000 rads en 9 séances pendant 11 jours, par une technique à 3 champs :

- antérieur droit : 6 x 7 cm
- latéral droit : 10 x 7 cm
- postérieur droit : 6 x 7 cm

. La dernière séance a eu lieu le 29 décembre 70.

- En Janvier 73 : la découverte d'un néoplasme au niveau de la fossette de Rosenmüller avec adénopathies cervicales bilatérales oblige à pratiquer une nouvelle irradiation. Celle-ci délivre 6 000 rads en 30 séances - 46 jours sur la lésion et les adénopathies cervicales gauches, par deux techniques jointives :

.../

- . cyclothérapie 6 x 7 cm sur la lésion
- . trois champs cervicaux sur les adénopathies gauches :
 - oblique antérieur 6 x 7 cm
 - latéral 8 x 5,5 cm
 - oblique postérieur 6 x 7 cm

La dernière séance a eu lieu le 2 Mars 73.

Clinique :

- Le malade est hospitalisé le 4 Avril 73 au C.H.R. de Caen pour rétention d'urines et apparition progressive d'un déficit du membre supérieur droit et Babinski homolatéral.

Les troubles s'aggravent progressivement et le 8 Juin 73 on note :

- . une hyperréflexie au niveau des 4 membres ;
- . un déficit moteur de la main droite portant surtout sur les extenseurs ;
- . un déficit moteur des deux membres inférieurs surtout à gauche ;
- . une hypoesthésie au niveau des membres inférieurs remontant sur tout le tronc.

Myélographie opaque au lipiodol pratiquée le 3 Mai :

- Le lipiodol circule aisément tout le long du canal rachidien. Aucun obstacle, même partiel, n'a pu être décelé, en particulier dans la région dorsale.

Le malade décède le 8 Juillet 73 d'insuffisance cardiaque.

La révision dosimétrique montre que la moëlle a reçu :

- 3 000 rads de C1 à C6 en 15 séances pendant 21 jours ;
- après un intervalle de 9 jours :
 - 2 700 rads de C1 à C6 en 9 séances pendant 21 jours ;

- Après un intervalle de 60 jours :
 - 1 700 rads de C1 à C5 en 9 séances pendant 11 jours
- Après un intervalle de 720 jours :
 - . 6 000 rads en C1
 - . 3 600 rads de C2 à C5 en 30 séances pendant 46 jours

Sans tenir compte des facteurs chronologiques, on obtient par addition simple des doses :

- . 12 400 rads en C1
- . 10 000 rads de C2 à C5
- . 5 700 rads en C6

En tenant compte de l'étalement, du fractionnement et des interruptions de traitement, on peut estimer que la moëlle a reçu :

- . 10 000 rads en C1
- . 8 000 rads de C2 à C5
- . 6 100 rads en C6

A noter que par eux seuls les deux premiers traitements, avec une interruption brève, délivrent 6 100 rads de C1 à C6.

-:-:-:-

OBSERVATION N° 5 :

Monsieur S... Raymond, né en 1901

- Traité en décembre 69 pour un épithélioma de la face laryngée de l'épiglotte avec adénopathie jugulo-carotidienne gauche.
- Le traitement comprend une irradiation par Télécobalt sur la lésion et les aires ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires bilatérales à la dose de :
 - . 5 400 rads délivrés en 18 séances pendant 48 jours, par deux champs latéraux cervicaux opposés de 10 x 8 cm et un champ antérieur sus-claviculaire de 20 x 4 cm
 - . La dernière séance a eu lieu le 21 Janvier 70.

Clinique :

- En décembre 71, apparition d'hémi-parésie gauche. Les troubles de la sensibilité superficielle de l'hémi-corps gauche, remontent jusqu'à C4.

Plus tard ils s'accompagnent d'un déficit moteur de l'hémi-corps droit objectivé par une exagération des réflexes tendineux.

Il s'agit donc d'un syndrome de Brown-Séquard typique.

- Les troubles neurologiques s'aggravent et le malade décède le 6 Juillet 72 dans un tableau de quadriplégie avec troubles respiratoires et hyperthermie.
- L'état du patient n'avait pas permis de pratiquer une myélographie gazeuse.

La simple radiographie du rachis cervical ne montrait que la présence d'ostéophytes, surtout antérieurs, et au niveau de C4 - C5 une déformation des trous de conjugaison en trou de serrure, prédominant du côté gauche.

La révision dosimétrique montre que la moëlle a reçu :

- De C2 à C6 : 5 400 rads en 18 séances - 48 jours.

Soit en tenant compte des facteurs chronologiques :

- De C2 à C6 : 6 000 rads équivalents d'avant en arrière.

-:-:-

OBSERVATION N° 6 :

Monsieur L... Henri, né en 1911

- Traité en septembre 70 pour un épithélioma pharyngo-laryngé gauche, par Télécobalt sur la lésion et les aires ganglionnaires.
- Le traitement comprend :
 - . 1 800 rads en 6 séances - 14 jours, par un champ cervical antérieur ;
 - . puis : 3 600 rads en 12 séances - 28 jours, par deux champs latéraux cervicaux opposés de 8 x 10 cm et un champ antérieur sus-claviculaire de 20 x 5 cm .
 - . La dernière séance a eu lieu le 22 Octobre 70.

Clinique :

- Fin mai 71, apparition progressive d'une hémiplégie droite qui évolue vers un syndrome de Brown-Séquard.

Les troubles neurologiques s'aggravent avec déficit moteur du membre inférieur gauche.

- Le malade décède le 3 Septembre 71.

La révision dosimétrique montre que la moëlle a reçu :

- De C2 à C6 : 1 710 rads en 6 séances - 14 jours
- Puis de C2 à C7 : 3 400 rads en 12 séances - 28 jours

Soit en tenant compte des facteurs chronologiques :

- De C2 à C6 : 5 550 rads équivalents.
- En C7 : 3 800 rads équivalents.

OBSERVATION N° 7 :

Monsieur G... Louis, né en 1906

- Traité pour un épithélioma de la paroi pharyngée postérieure.
- Le traitement comprend une irradiation par Télécobalt :
 - . 5 400 rads en 18 séances - 44 jours, par deux champs cervicaux obliques postérieurs de 8 x 7 cm et un champ antérieur sus-claviculaire de 20 x 8 cm.
 - . La dernière séance a eu lieu le 24 Novembre 70.

Clinique :

- Le malade est réhospitalisé en juillet 72 pour quadriplégie spasmodique.

La myélographie gazeuse du 7 Juillet montre à l'étage cervical :

- . que la moëlle occupe pratiquement la totalité du canal rachidien, avec espaces sous-arachnoïdiens antérieurs et postérieurs minimes ;
- . la moëlle paraît ainsi fixée et les mouvements de flexion et d'extension de la tête n'entraînent aucune modification de situation de la moëlle dans le canal ;
- . enfin, à signaler la protrusion d'un ostéophyte dans le canal en C3 - C4.

Le malade décède le 9 Avril 73.

Il n'a pas été pratiqué de vérification anatomique.

La révision dosimétrique montre que la moëlle a reçu :

- Au niveau de C2 : . 5 400 rads en avant
 . 4 300 rads en arrière

OBSERVATION N° 8 :

Monsieur S... Emile, né le 25 mars 1898

- Traité pour un épithélioma de l'arythénoïde gauche.
- Le traitement comprend une irradiation par Télécobalt sur la lésion primitive et les aires ganglionnaires :
 - . 5 400 rads en 18 séances - 42 jours ; par deux champs latéraux cervicaux opposés de 14 x 14 cm et rotation du collimateur de 45°. Le champ gauche apporte 3 600 rads et le champ droit 1 800 rads ; un champ sus-claviculaire antérieur de 20 x 7 cm délivre 4 050 rads puis est réduit à un champ sus-claviculaire gauche de 10 x 7 cm pour les derniers 1 350 rads.
 - . La dernière séance a eu lieu le 5 Mai 71.

Clinique :

- En septembre 73, le malade se plaint de douleurs scapulaires gauches qui vont en augmentant.
- En novembre 73, on note une diminution de la force musculaire du membre supérieur gauche et des dysesthésies dans l'avant-bras et la main droite ainsi que dans la cuisse droite.

Les troubles s'aggravent et en janvier 74, le malade présente un syndrome de Brown-Séquard typique.

La Myélographie a permis d'éliminer une compression médullaire par ostéophyte cervical.

Le malade décède le 2 Mars 74.

.../

La révision dosimétrique montre que la moëlle a reçu :

- Au niveau de C1 à C6 : 5 400 rads en 18 séances,
42 jours

Soit en tenant compte des facteurs chronologiques :

- Au niveau de C1 à C6 : 6 100 rads équivalents.

-:-:-:-

OBSERVATION N° 9 :

Monsieur L... Pierre, né le 13 Janvier 1907

- Consulte en septembre 70 pour un épithélioma de la base de langue gauche.
- Le traitement comprend une irradiation par Télécobalt sur la lésion primitive et les aires ganglionnaires :
 - . 5 400 rads délivrés en 18 séances - 42 jours ; par deux champs latéraux cervicaux opposés de 10 x 9 cm apportant chacun 50 % de la dose et un champ antérieur sus-claviculaire de 20 x 9 cm.
 - . La dernière séance a eu lieu le 29 Octobre 70.

Clinique :

- Début février 72, le malade consulte pour des lombalgies avec irradiation dans le membre inférieur droit.

Les radiographies du rachis lombaire ne montrent aucune anomalie.

- L'examen neurologique met en évidence un syndrome de Brown-Séquard.
 - . syndrome pyramidal avec hyperréflexie, spasticité d'action, signe de Babinski, signe d'Hoffmann du côté droit ;
 - . hypoesthésie superficielle de l'hémi-corps gauche.

La ponction lombaire amène un liquide eau de roche ; la manométrie ne montre pas de blocage sauf en hyper-extension.

.../

- La radiographie du rachis dorsal montre une discarthrose C3-C4, C4-C5 avec pincements discaux.

Les tomographies de profil du rachis ne montrent pas d'anomalie majeure pouvant expliquer une compression d'origine osseuse.

La myélographie est tout à fait normale.

L'aggravation se poursuit avec atteinte du membre supérieur gauche.

- Le malade décède le 13 Août 72 à son domicile.

La révision dosimétrique montre que la moëlle a reçu :

- Au niveau de C1 à C5 : 5 400 rads délivrés en 18 séances,
42 jours

Soit en tenant compte des facteurs chronologiques :

- Au niveau de C1 à C5 : 6 100 rads équivalents.

-:-:-

OBSERVATION N° 10 :

Monsieur M... Louis, né en 1925

- Consulte en Août 71 pour un épithélioma du sinus piri-forme gauche associé à une adénopathie jugulo-carotidienne basse homolatérale.
- Le traitement comprend deux irradiations sur la lésion et les adénopathies encadrant un évidement jugulo-carotidien gauche :

. La première irradiation délivre :

2 700 rads en 9 séances - 21 jours ; par deux champs latéraux cervicaux opposés de 12 x 16 cm apportant chacun 50 % de la dose, et un champ antérieur sus-claviculaire de 20 x 6 cm.

. Après un intervalle de 60 jours, la deuxième irradiation délivre :

2 700 rads en 9 séances - 21 jours ; par la même technique.

. La dernière séance a eu lieu le 27 Novembre 71.

Clinique :

- En juillet 72, apparaissent des douleurs cervicales intenses siégeant dans les territoires de C2 à C4, irradiant dans les deux épaules.

Un signe de LHERMITTE apparaît également à cette époque, ainsi que des paresthésies permanentes des membres inférieurs.

La Myélographie gazeuse pratiquée le 11 août 72 montre une grosse moëlle avec disparition des espaces clairs pré et rétro-médullaires de C1 à C5.

L'évolution de cette myélopathie se fait vers l'aggravation avec apparition de troubles pyramidaux.

- En octobre 72, la marche est impossible ; en décembre 72, apparaissent des épisodes de rétention vésicale.
- En avril 73, le syndrome pyramidal atteint les quatre membres avec prédominance du côté gauche.

Trois ans après la fin de son irradiation, le malade est vivant avec des troubles pyramidaux prédominant à droite.

La révision dosimétrique montre que la moëlle a reçu lors de chaque série :

- De C1 à C7 : 2 700 rads en 9 séances - 21 jours avec un intervalle de 60 jours

Soit en tenant compte des facteurs chronologiques chaque traitement a délivré :

- Au niveau de C1 à C7 : 3 050 rads équivalents.

L'existence d'un intervalle libre ne permet pas de définir exactement la valeur biologique de ce traitement. En se basant sur les travaux d'Ellis, on estime que la moëlle a reçu : 5 700 rads équivalents de C1 à C7.

OBSERVATION N° 11 :

Monsieur F... Alfred, né en 1914

- Consulte en septembre 71 pour un épithélioma malpighien de la base de langue et de l'épiglotte.
- Le malade est traité par cobalthérapie délivrant :
 - . 5 400 rads en 18 séances - 42 jours ; par deux champs cervicaux latéraux opposés de 11 x 11 cm apportant chacun 50 % de la dose et un champ antérieur sus-claviculaire de 20 x 10 cm.
 - . La dernière séance a eu lieu le 21 Octobre 71.

Clinique :

- Les premiers signes de myélopathie se manifestent en octobre 72, par une impotence des membres supérieurs et inférieurs gauches, avec signe de Babinski de ce côté. A cette époque, il n'existe pas de signe sensitif objectif.
- En janvier 73, le malade est hospitalisé à l'hôpital Mémorial de Saint-Lô où l'on constate :
 - . outre les troubles moteurs de l'hémi-corps gauche, une anesthésie au chaud et au froid et à la douleur sur tout l'hémi-corps droit ;
 - . du côté gauche, une abolition de la sensibilité vibratoire ;
 - . la manoeuvre de Queckenstedt-Stookey met en évidence un blocage ;
 - . l'examen radiologique du rachis cervical est normal.

La myélographie lipiodolée par voie sous-occipitale met en évidence un arrêt du produit de contraste en C3 - C4, avec dilatation médullaire à ce niveau évoquant une néoformation intra-médullaire.

L'intervention pratiquée le 2 février 73 ne montre pas de tumeur intra-médullaire.

- Le malade décède le 10 février 73.

L'examen histologique de la moëlle montre une nécrose post-radiothérapique.

La révision dosimétrique montre que la moëlle a reçu :

- En C1 : De 4 300 rads en avant
à 540 rads en arrière
- En C2 : De 5 400 rads en avant
à 3 000 rads en arrière
- De C3 à C5 : De 5 400 rads en avant
à 4 900 rads en arrière

Soit en tenant compte des facteurs chronologiques :

- En C1 : de 4 350 à 150 rads équivalents
- En C2 : de 6 100 à 2 500 rads équivalents
- De C3 à C5 : de 6 100 à 5 200 rads équivalents.

-:-:-:-

OBSERVATION N° 12 :

Monsieur R... André, né en 1909

- Consulte en décembre 71 pour un épithélioma de la luette associé à un épithélioma de la vallécule droite.
- Le traitement consiste en une radiothérapie sur les lésions primitives à la dose de :
 - . 5 400 rads délivrés en 18 séances - 44 jours ;
par deux champs maxillaires latéraux opposés de 10 x 10 cm apportant chacun 50 % de la dose, et un champ antérieur cervico-sus-claviculaire de 20 x 9 cm avec protection médiane.
 - . La dernière séance a eu lieu le 1er mars 72.

Clinique :

- En septembre 72, le malade présente un syndrome pares-thésique des membres inférieurs qui régresse partiellement.
- En décembre, apparition rapide d'une quadriplégie précédée de picottements suivis de douleurs au niveau du cou pendant quelques jours.

Les radiographies du rachis cervical ne montrent pas d'anomalie osseuse.

Une myélographie pratiquée le 29 décembre 72 ne montre aucune anomalie.

- Le malade décède le 3 Janvier 73.
L'examen anatomique conclut à une myélopathie post-radio-thérapique.

La révision dosimétrique montre que la moëlle a reçu :

- En C1 : . 5400 rads en avant
. 3800 rads en arrière

- En C2 : . 5 400 rads en avant
 . 4 300 rads en arrière
- En C3 - C4 : . 5 400 rads d'avant en arrière

Soit en tenant compte des facteurs chronologiques :

- En C1 : de 6 100 rads équivalents en avant
 à 4 300 rads équivalents en arrière
- En C2 : de 6 100 rads équivalents en avant
 à 5 200 rads équivalents en arrière
- En C3 - C4 : 6 100 rads équivalents d'avant en arrière

-:-:-:-

VI - C H O I X D E S S U J E T S T E M O I N S

L'étude des douze cas de myélopathie post-radiothérapique conditionne le choix des sujets témoins. Ceux-ci doivent répondre à chacun des critères suivants :

- I - Avoir eu une irradiation par Télécobalt uniquement sur la région cervicale.
- II - Avoir un délai de survie suffisant pour observer l'apparition d'une éventuelle myélopathie post-radiothérapique.
- III - Ne présenter aucun trouble neurologique pouvant évoquer une myélopathie même non confirmée.
- IV - Avoir un dossier de radiothérapie permettant une révision dosimétrique précise.

I - Irradiation portant sur la région cervicale :

Sont considérés tous les malades ayant été traités au CENTRE FRANCOIS BACLESSE, de janvier 1960 à août 1972, dont le traitement ne porte que sur la région cervicale.

On élimine ainsi toute possibilité d'irradiation du rachis dorsal et lombaire.

1715 patients répondent à ce critère.

II - Délai de survie :

Le tableau (2) montre, pour les douze cas de myélopathie étudiés, le délai écoulé entre :

la dernière séance d'irradiation
et les premiers signes neurologiques

Onze malades sur douze ont présenté les premiers signes

Tableau II : Délai d'apparition des myélopathies

0-6 mois	7-12 mois	13-18 mois	19-24 mois	> 24 mois
1 *	5	2	3	1

*
26 mois après le premier traitement
(2 mois après le second traitement)

neurologiques dans un délai inférieur à deux ans.

Un délai de deux ans après la radiothérapie semble suffisant pour laisser apparaître les premiers signes de myélopathie.

Nous excluons donc des sujets témoins, les malades décédés ou perdus de vue avant deux ans.

548 malades ont une survie de deux ans depuis la dernière séance d'irradiation.

III - Absence de trouble neurologique :

Douze patients ont présenté des troubles neurologiques évoquant une myélopathie post-radiothérapique.

536 patients n'ont présenté aucun trouble neurologique évoquant une myélopathie.

IV - Dossier radiothérapique complet :

Pour des raisons techniques sont exclus :

1°) Les malades dont le dossier technique est incomplet, en particulier quelques dossiers trop anciens.

39 malades ont été exclus pour cette raison.

2°) Ceux dans lesquels une des gammagraphies de contrôle ne coïncide pas avec les champs prévus lors de la mise en traitement. Il est alors impossible de déterminer la dose à la moëlle ou à un organe quelconque : on ne peut dire combien de séances ont été délivrées comme le prévoyait la mise en traitement, et combien ont été délivrées telle que le montre la gammagraphie de contrôle.

31 malades ont été exclus pour cette raison.

/...

3°) Les malades dont le traitement radiothérapique a été interrompu puis repris après un délai variable :

par exemple :

- . les malades pour lesquels le schéma thérapeutique prévoit :
irradiation pré-opératoire - intervention chirurgicale - puis irradiation post-opératoire.
- . ou les malades réirradiés pour récidence ou seconde localisation.

152 malades ont été exclus pour cette raison.

4°) Les malades ayant eu un autre traitement radiothérapique pratiqué hors de notre Centre.

22 malades ont été exclus pour cette raison.

5°) Enfin pour des raisons de commodité les malades ayant eu plus de deux traitements successifs ; chaque traitement nécessitant une dosimétrie particulière, l'augmentation du nombre de techniques alourdit la révision dosimétrique.

58 malades ont été exclus pour cette raison.

Au total il reste 236 sujets témoins qui n'ont pas présenté de signe neurologique, avec un recul égal ou supérieur à deux ans, et pour lesquels une dosimétrie précise est possible (tableau 3).

-:-:-:-

Tableau III : Localisation de la tumeur primitive

Localisation	Nb de sujets traités	Vivants à 2 ans	Nb de myélopathies	Témoins
Hypopharynx paroi postérieure	538	122	3	66
Larynx	467	210	4	82
Base de langue Vallécule	272	73	3	28
Amygdale	255	85	1	47
Langue mobile	135	32	1	12
Thyroïde	48	26	0	1
Total	1 715	548	12	236

VII - FACTEURS GÉNÉRAUX

A - Le Sexe :

Tous les patients de l'étude sont du sexe masculin, tant pour les patients atteints de myélopathie que pour les sujets témoins.

Du point de vue de ce critère, les deux populations sont donc comparables.

B - L'âge au moment du traitement :

L'âge des sujets témoins varie de 33 à 83 ans avec une médiane de 57 ans.

L'âge des sujets atteints de myélopathie varie de 46 à 72 ans avec une médiane de 63 ans.

La représentation des différentes tranches d'âge (tableau 4) montre une distribution comparable dans les deux populations.

C - La Technique d'irradiation :

(tableau 5)

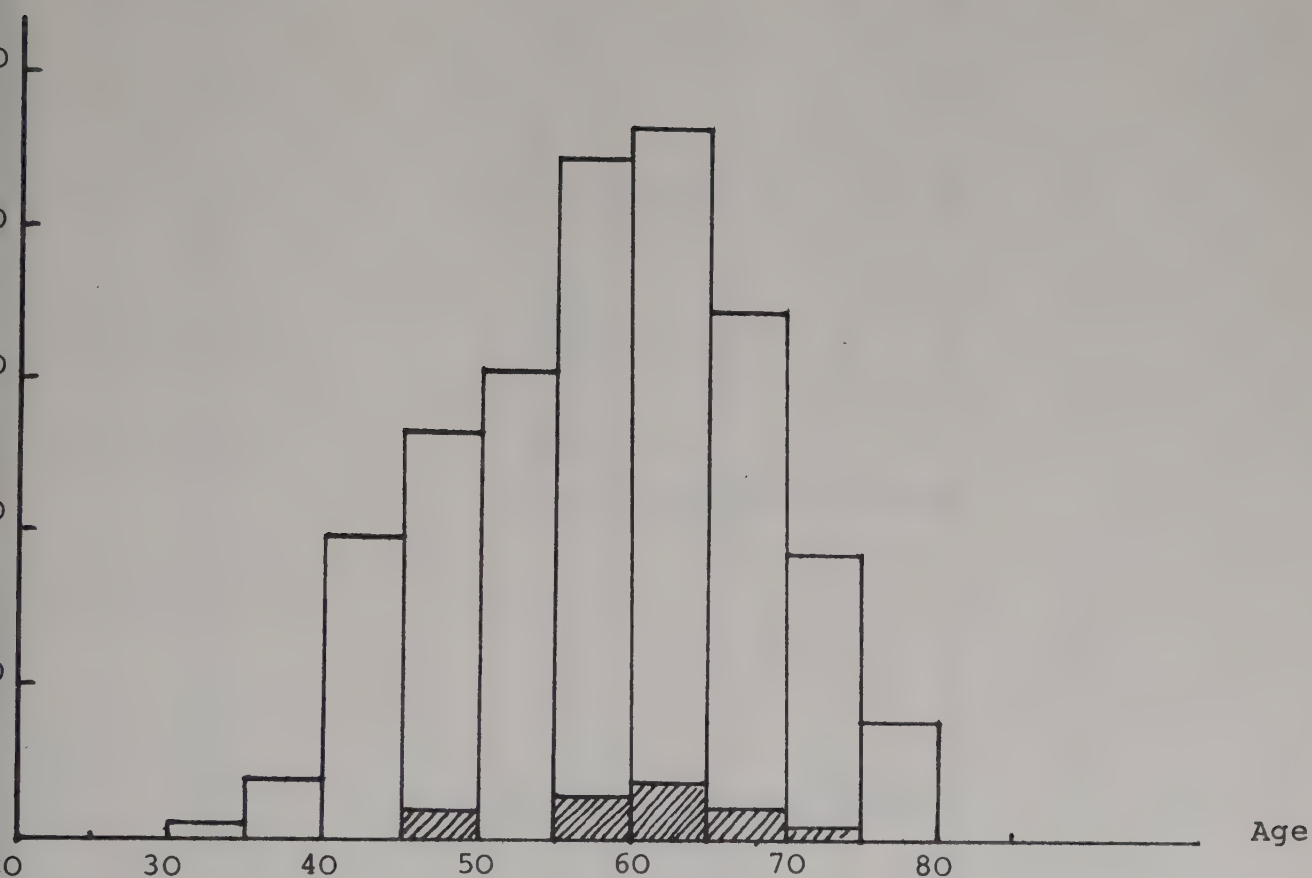
Quatre types de techniques ont été employées le plus souvent :

- deux champs latéraux opposés
- deux champs obliques postérieurs symétriques
- association des deux techniques précédentes
- cyclothérapie

.../

Tableau IV : Apparition des myélopathies en fonction de l'âge

Nombre de cas



Sujets témoins



Myélopathies

Tableau V : Apparition des myélopathies en fonction de la technique

Technique	Champs latéraux	Champs obliques postérieurs	Association des 2 techniques	Cyclothérapie pendulaire	Autre
Nombre d'irradiations	8 0	8 6	9	3 1	4 2
Témoins	7 0	8 5	9	3 1	4 1
Myélopathies	1 0	1	0	0	1 *

* plusieurs irradiations

/...

Les myélopathies ont été provoquées le plus souvent par des irradiations par champs latéraux opposés (10 cas sur 12).

Une seule myélopathie a été provoquée par une irradiation utilisant deux champs obliques postérieurs (signalons que cette technique a été justement préconisée pour éviter d'irradier l'axe médullaire).

L'utilisation de deux champs latéraux opposés pour une irradiation de la région cervicale paraît donc comporter un risque plus important de myélopathie.

-:-:-:-

La moëlle n'est pas ponctuelle et constitue un volume complexe : la dose reçue à son niveau n'est pas obligatoirement homogène.

On pourrait penser que la dose maximale est le meilleur critère pour évaluer le risque de myélopathie.

A - Dose maximale :

Nous avons donc commencé notre étude en comparant les doses maximales reçues au niveau de la moëlle respectivement chez les douze patients atteints de myélopathie et les 236 sujets témoins.

Le tableau (6) représente :

- la dose maximale reçue en un point quelconque de la moëlle (groupement par tranches de doses) ;
- le nombre de patients ayant reçu cette dose ;
- le nombre de patients ayant présenté une myélopathie post-radiothérapique ;
- le nombre de sujets témoins.

Sur ce tableau il apparaît :

1°) Qu'aucune irradiation ayant délivré moins de 5 000 rads équivalents à la moëlle n'a entraîné de myélopathie :

- . 191 irradiations ont délivré une dose inférieure à 5 000 rads équivalents ; parmi celles-ci 32 ont délivré une dose supérieure à 4 000 rads équivalents.

2°) Que les deux irradiations ayant délivré plus de 7 000 rads équivalents à la moëlle ont provoqué chacune une myélopathie.

On ne peut tirer aucun argument statistique de ce nombre faible.

Tableau VI : Apparition des myélopathies en fonction de la dose maximale

Dose	0 1 000	1 000 2 000	2 000 3 000	3 000 4 000	4 000 5 000	5 000 6 000	6 000 7 000	7 000 et plus	Total
Nb de sujets irradiés	41	35	53	30	32	32	23	2	248
Myélopathies	0	0	0	0	0	2	8	2	12
Témoins	41	35	53	30	32	30	15	0	236

/...

3°) Que les irradiations ayant délivré entre 5 000 et 7 000 rads équivalents ont entraîné des myélopathies chez un nombre important de sujets :

- . 10 myélopathies pour 55 irradiations

La fréquence des complications augmente avec la dose :

- . 2/32 entre 5 000 et 6 000 rads équivalents
- . 8/23 entre 6 000 et 7 000 rads équivalents

Nous avons détaillé ces groupes d'irradiations en les classant par tranches de 500 rads (tableau 7).

Ici encore le nombre de myélopathies augmente avec la dose :

- . 0 cas sur 19 pour des doses comprises entre 5 000 et 5 500 rads équivalents ;
- . 2 cas sur 13 entre 5 500 et 6 000 rads équivalents ;
- . 8 cas sur 22 entre 6 000 et 6 500 rads équivalents.

Une seule irradiation a délivré une dose maximale comprise entre 6 500 et 7 000 rads équivalents, elle n'a pas provoqué de myélopathie.

L'étude de l'apparition des myélopathies post-radiothérapiques en fonction de la dose maximale permet d'esquisser comme premières conclusions :

1°) L'apparition des myélopathies post-radiothérapiques dépend étroitement de la dose délivrée à la moëlle.

2°) L'apparition des myélopathies n'est pas directement proportionnelle à la dose : le nombre de myélopathies reste nul jusqu'à 5 000 rads équivalents.

3°) L'apparition des myélopathies répond à un effet "non stochastique" : la fréquence des myélopathies augmente brutalement entre 5 500 et 7 000 rads équivalents pour atteindre un "plafond".

.../

Tableau VII :
Apparition des myélopathies en fonction de la dose maximale

Dose	5 000 5 500	5 500 6 000	6 000 6 500	6 500 7 000	7 000 et plus
Nombre d'irradiations	19	13	22	1	2
Myélopathies	0	2	8	0	2
Témoins	19	11	14	1	0

/...

4°) Cet effet est modulé par une fluctuation statistique due à une susceptibilité individuelle :

il n'est pas possible d'individualiser une dose, au-dessous de laquelle il n'y a jamais de complication, et au-dessus de laquelle l'apparition d'une myélopathie est constante

Critique :

L'étude ci-dessus à partir de la dose maximale ne fait pas apparaître le nombre de vertèbres ayant reçu cette dose.

Les conséquences d'une irradiation peuvent dépendre de la dose mais également du volume irradié, d'où l'intérêt d'une étude combinant la dose et le nombre de vertèbres intéressées.

B - Nombre de niveaux médullaires ayant reçu la dose maximale :

Le tableau (8) représente :

- en ordonnée : la dose maximale délivrée
- en abscisse : le nombre de vertèbres ayant reçu cette dose.

Chaque patient est matérialisé par un point :

- pour les sujets témoins
- pour les sujets ayant présenté une myélopathie

Etude du tableau :

1°) Etude globale :

L'étude précédente a montré que tous les sujets ayant présenté une myélopathie ont reçu une dose supérieure à 5 000 rads, c'est donc la partie située au-dessus de 5 000 rads qui nous intéresse ici.

D'emblée les points représentant les complications apparaissent situés plus haut et plus à droite (dose plus élevée et nombre de vertèbres plus important).

.../

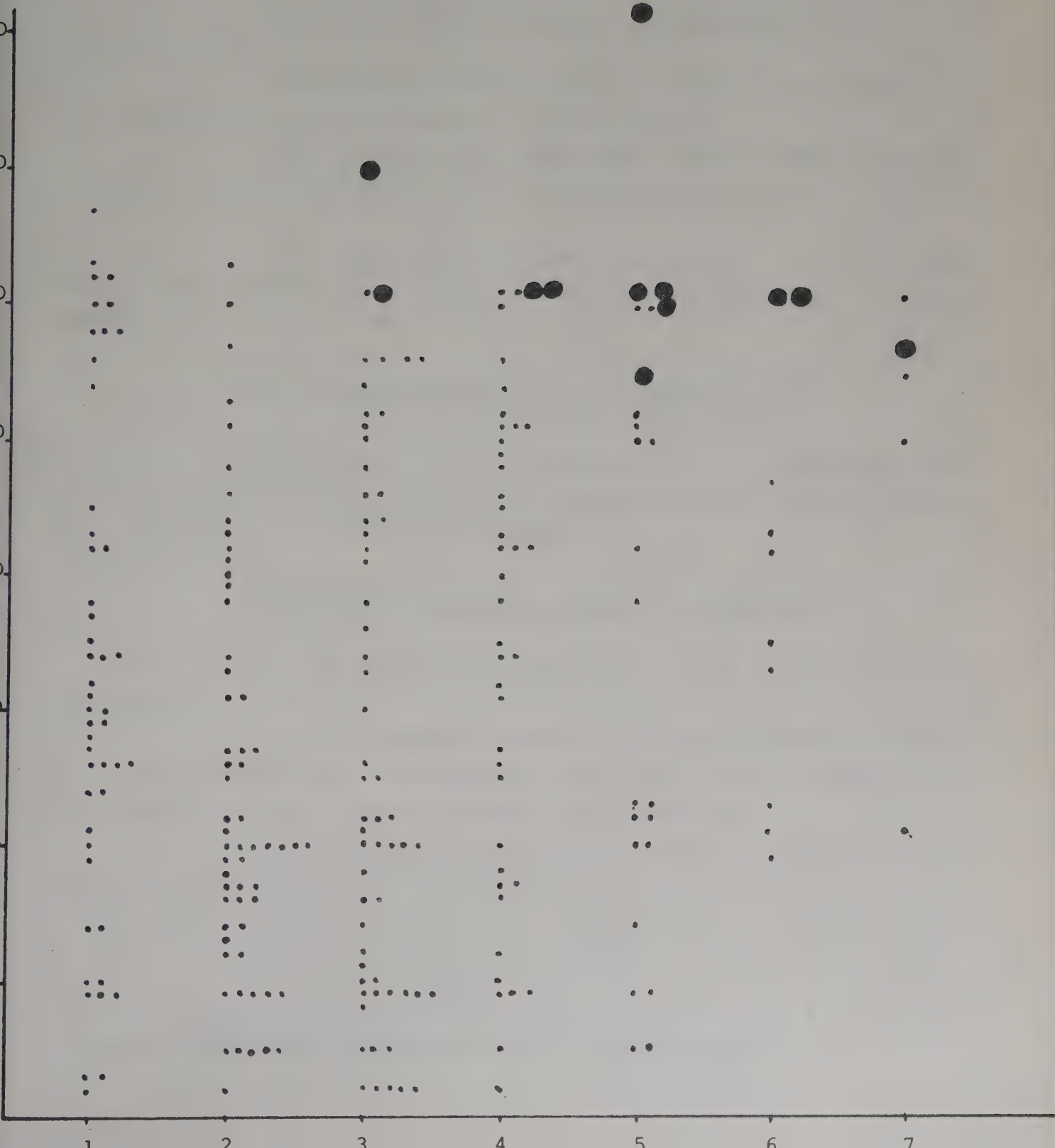
Tableau VIII :

Dose maximale et nombre de vertébres intéressées

● myélopathies

• sujets témoins

Doses en rads



/...

Il n'y a pas de myélopathie pour une irradiation portant sur moins de 3 vertèbres. On ne peut en conclure que l'irradiation de moins de 3 vertèbres n'entraîne pas de myélopathie, mais seulement qu'elle nécessite une dose plus importante.

2°) Etude détaillée :

a) Irradiation portant sur une vertèbre :

8 patients ont reçu entre 5 800 et 6 300 rads sur une seule vertèbre sans présenter de myélopathie.

La dose la plus importante délivrée sur une seule vertèbre est de 6 700 rads. Elle ne concerne qu'un cas.

Il semble donc qu'une dose maximale de 6 000 rads puisse être tolérée par la moëlle si elle n'intéresse qu'un niveau médullaire.

b) Irradiation portant sur 2 vertèbres :

Le nombre de cas au-dessus de 5 000 rads est trop restreint (3 cas) pour permettre une étude précise ; ceux-ci peuvent être rapprochés de l'étude précédente.

c) Irradiation portant sur 3 à 5 vertèbres :

. En dessous de 5 500 rads, on ne trouve pas de myélopathie

. la première myélopathie apparaît pour une dose de 5 550 rads touchant 5 vertèbres, alors que 5 autres irradiations à la même dose n'ont entraîné aucune complication ;

. pour des doses de 6 000 rads, on trouve à la fois des sujets ayant présenté une myélopathie (6 cas) et des sujets n'ayant pas présenté de complication (6 cas). On se trouve donc dans la zone où les facteurs individuels prennent le plus d'importance.

. au-dessus de 6 100 rads, on ne trouve que deux cas qui ont reçu des doses très importantes : 7 000 et 8 000 rads. Ces deux irradiations ont été suivies de myélopathie.

.../

/...

d) Irradiation portant sur 6 et 7 vertèbres :

On trouve également un petit nombre de patients irradiés sur 6 et 7 vertèbres.

Deux patients seulement ont été irradiés à plus de 5 000 rads sur 6 vertèbres, ils ont présenté une myélopathie.

Cinq malades ont été irradiés sur 7 vertèbres parmi lesquels 3 seulement ont reçu une dose supérieure à 5 000 rads : un seul a présenté une myélopathie (irradiation à 5 700 rads).

On peut affirmer que 5 700 rads délivrés à 6 ou 7 vertèbres peuvent entraîner des myélopathies (ce qui est logique puisque la même dose n'atteignant que 3 à 5 vertèbres était déjà susceptible d'entraîner une myélopathie).

Le nombre trop restreint d'irradiations ne permet pas de connaître le risque qu'entraîne une irradiation de 5 000 rads voire moins atteignant 6 et 7 vertèbres.

Conclusion :

Si la dose est un facteur primordial dans l'apparition des myélopathies :

- pas de myélopathie au-dessous de 5 500 rads dans notre série de cas ;
- myélopathie quasi inévitable avec des doses supérieures à 7 000 rads ;

le nombre de vertèbres ayant reçu cette dose maximale est également important : une irradiation de 6 000 rads sur une vertèbre seule pourrait être tolérée alors que sur 3 vertèbres ou plus le risque de myélopathie est important.

Critique :

Le tableau (8) ne fait pas apparaître la dose reçue par les vertèbres qui n'ont pas reçu la dose maximale.

.../

/...

- Exemple : Un patient peut avoir reçu 6 000 rads sur une seule vertèbre et 5 900 rads sur 3 autres vertèbres et le risque de myélopathie est alors important, ce qui n'apparaît pas sur le tableau (8). C'est pourquoi il a été nécessaire de poursuivre plus loin l'analyse.

C - Dose à chaque niveau médullaire :

Sur le tableau (9) chaque patient est représenté par une courbe qui montre :

- la dose maximale
- le nombre de vertèbres irradiées à cette dose
- et la dose reçue par les autres segments médullaires

Etude du tableau :

Le tableau bien que difficile de lecture, permet de montrer, par exemple, que la plupart des sujets ayant reçu 6 000 rads sur un seul niveau vertébral ont reçu des doses nettement inférieures sur les autres niveaux médullaires.

Sur ce tableau les courbes représentant les myélopathies (traits gras) apparaissent plus hautes et plus horizontales que les courbes des cas sans complication médullaire (traits fins).

Critique :

Les tableaux (8) et (9) ne font apparaître que la dose maximale reçue par chaque niveau médullaire.

Etant donné les techniques d'irradiation, la dose maximale se trouve toujours en avant.

Il peut donc être intéressant d'étudier également la dose délivrée à l'arrière de chaque niveau médullaire.

La dose à l'arrière est différente d'un niveau à l'autre.

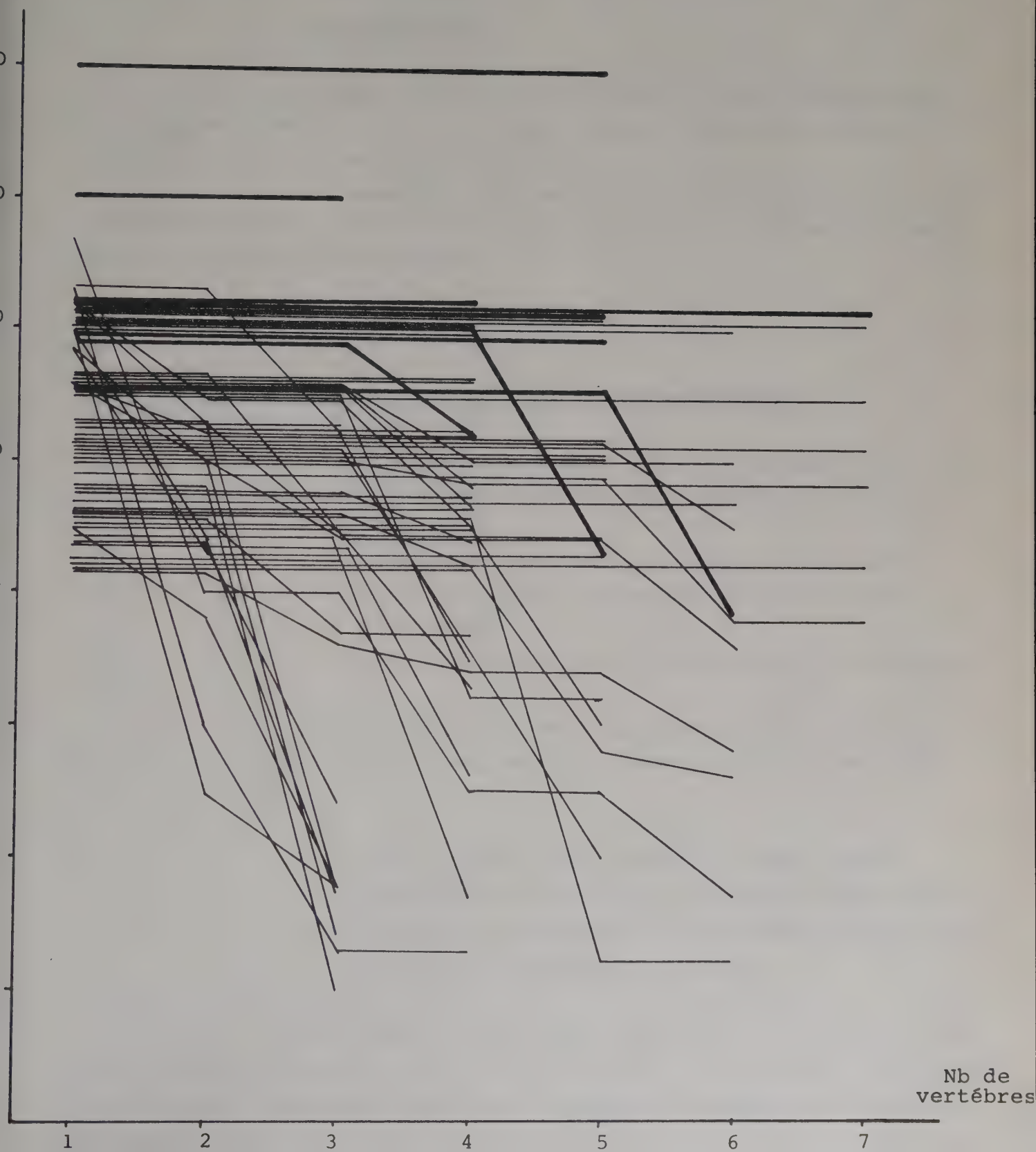
Nous prendrons comme référence la dose la plus importante.

.../

Tableau IX :

Dose au niveau de chaque vertébre

Doses



/...

D - Doses à l'avant et à l'arrière de chaque niveau médullaire :

Sur le tableau (10) chaque malade est représenté par un segment de droite dont le point de départ marque la dose maximale reçue à l'avant, et le nombre de vertèbres intéressées, et le point d'arrivée marque la dose maximale reçue à l'arrière. Les myélopathies sont représentées par un trait gras.

1°) Etude globale :

De même que dans le tableau (8), les myélopathies sont représentées plus haut et plus à droite (dose plus élevée et nombre de vertèbres plus important).

Les segments représentant les myélopathies sont plus horizontaux (dose plus homogène avec une dose en arrière plus importante que dans les cas témoins).

2°) Etude détaillée :

a) Irradiation portant sur une vertèbre :

Les patients ayant reçu une dose maximale de 6 000 rads sur une seule vertèbre ont reçu une dose faible en arrière :

- . 7/8 ont reçu une dose en arrière inférieure à 4 000 rads dont 5 avec une dose inférieure à 2 000 rads ;
- . 1 seul a reçu une dose en arrière de 5 200 rads.

En associant ces remarques à celle des tableaux (8) et (9) on constate que pour ces cas la dose maximale de 6 000 rads a intéressé :

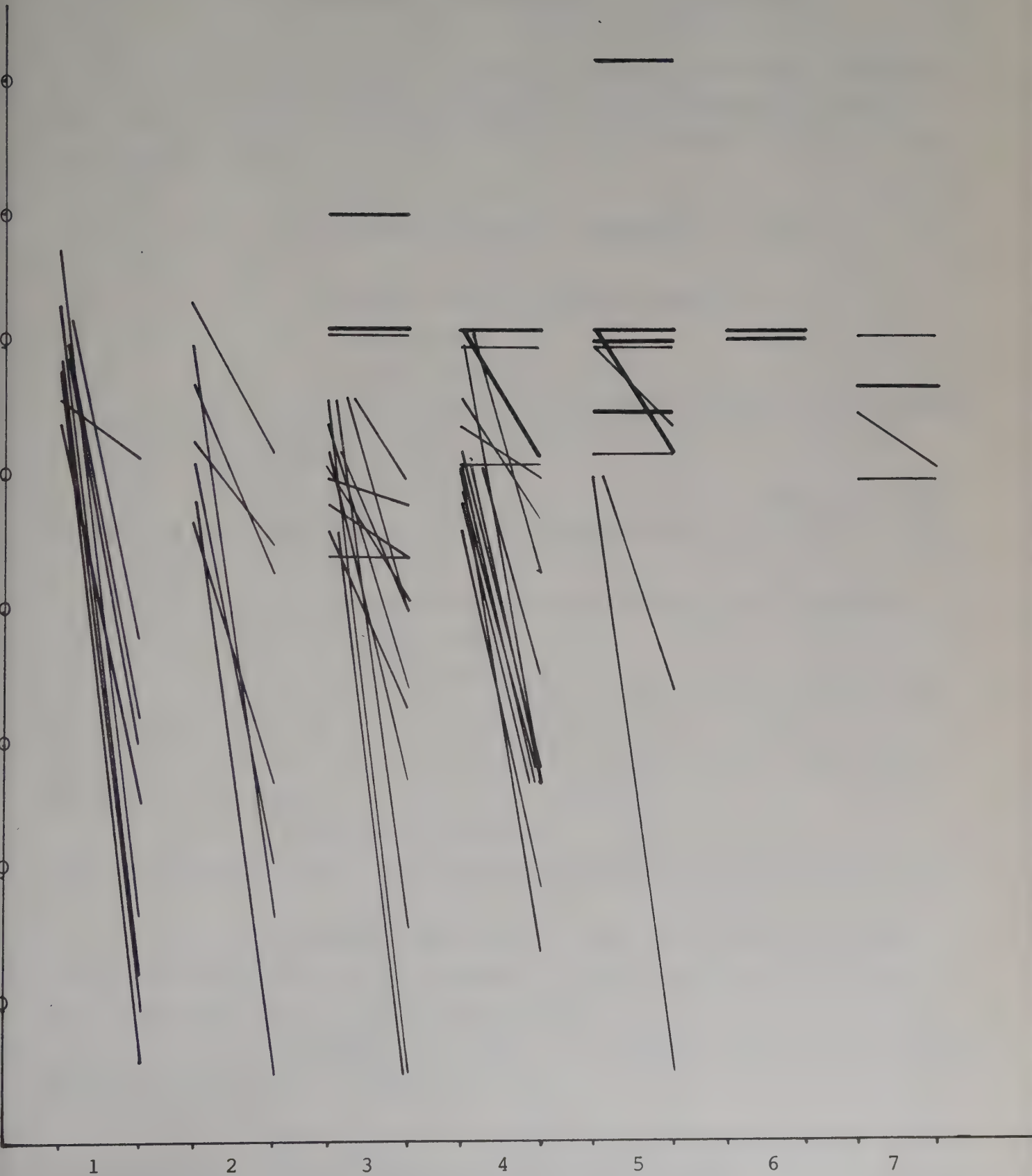
- . un seul segment médullaire, avec des doses inférieures dans les autres segments médullaires ;
- . et une partie seulement de ce segment médullaire avec une dose en arrière réduite.

Le volume irradié à une dose de 6 000 rads est donc réduit, la majeure partie de la moëlle ayant été irradiée à des doses plus faibles. Cela peut expliquer l'absence de complication pour ce lot de malades.

.../

Tableau X :

Gradient antéro-postérieur de doses



/...

b) Irradiation portant sur 2 vertébrés :

Le nombre de patients est restreint mais on retrouve comme dans le groupe précédent une dose en arrière très faible. La dose maximale a donc été délivrée sur un volume réduit.

c) Irradiation portant sur 3 à 5 vertébrés :

Sans tenir compte des deux myélopathies provoquées par des doses supérieures à 7 000 rads, nous étudierons d'abord l'irradiation des sujets ayant présenté une myélopathie, puis celle des sujets témoins.

Les 7 myélopathies se répartissent ainsi :

. 5 ont eu une irradiation homogène :

6 000 rads : 4

5 550 rads : 1

. 2 ont eu une irradiation inhomogène avec une dose en arrière de 5 200 rads pour une dose antérieure de 6 100 rads.

22 sujets témoins ont eu une dose antérieure supérieure à 5 000 rads (dont 11 une dose dépassant 5 500 rads) :

. 5 irradiations ont délivré une dose homogène :

6 000 rads : 3

5 200 rads : 2

. Les 17 autres irradiations ont délivré une dose en arrière inférieure à la dose antérieure.

Pour 3 seulement la dose postérieure est supérieure à 5 000 rads.

Les doses antérieures sont pour ces 3 cas de :

5 600 - 5 400 et 6 000 rads

Une de ces irradiations est donc identique à celle des myélopathies.

La plupart des sujets témoins ont reçu une dose inférieure aux sujets ayant présenté une myélopathie ou alors une dose identique sur un volume plus réduit.

Cependant 4 irradiations ont été identiques à celles qui ont entraîné des myélopathies.

Une irradiation homogène de 5 500 rads ou plus sur 3 à 5 vertébrés risque d'entraîner une myélopathie.

/...

Par contre, si cette irradiation est inhomogène une dose maximale de 5 500 rads semble être tolérée par la moëlle si la dose en arrière est inférieure à 5 000 rads (7 cas).

d) Irradiation portant sur 6 et 7 vertébrés :

3 myélopathies ont été provoquées par une irradiation homogène supérieure à 5 500 rads atteignant 6 ou 7 vertébrés.

Le nombre trop restreint d'irradiations ne permet pas de connaître le risque qu'entraîne une irradiation homogène de 5 000 rads voire moins atteignant 6 ou 7 vertébrés.

De même, les conséquences d'une irradiation délivrant une dose en avant de 5 500 rads associée à une dose en arrière faible sur 6 ou 7 vertébrés ne peuvent être précisées par ce tableau.

Conclusion :

La notion de gradient antéro-postérieur de doses associée à la notion de hauteur irradiée déterminent la notion de volume irradié qui permet avec la dose de définir une irradiation médullaire.

Ainsi une dose de 5 500 rads délivrée à 3 ou 5 vertébrés de façon homogène entraîne un risque important de myélopathie.

Si cette irradiation est inhomogène avec une dose en arrière inférieure à 5 000 rads il semble que le risque de complication soit moins grand.

Cette dose peut s'élever à 6 000 rads si elle n'intéresse qu'un petit volume : partie antérieure d'un seul niveau médullaire.

Critique :

Le tableau (10) ne représente pas :

- la dose délivrée aux segments médullaires qui n'ont pas reçu la dose maximale ;

- la dose délivrée en arrière du canal médullaire n'est pas identique d'un niveau médullaire à l'autre ; le tableau (10) représente la dose la plus importante à cet endroit, mais il ne représente pas :

.../

- le nombre de niveaux médullaires qui ont reçu cette dose (ce nombre n'est pas toujours identique au nombre de vertébrs qui ont reçu la dose maximale, ce que laisse croire le tableau ;
- la dose en arrière des autres segments médullaires

Chaque irradiation pourrait être représentée par deux courbes :

- l'une représentant la dose en avant pour chaque vertébre
- l'autre représentant la dose en arrière pour chaque vertébre

Nous avons représenté de cette façon les 12 cas de myélopathie (tableaux 11 et 12).

Sur ces courbes :

- plus la dose est grande, plus la courbe est élevée ;
- plus le nombre de vertébrs irradiées à forte dose est grand, plus la courbe est horizontale ;
- plus la dose est homogène d'avant en arrière, plus les courbes sont rapprochées et à la limite superposées.

Il est difficile d'utiliser ce mode de représentation pour comparer un grand nombre d'irradiations.

E - Dose moyenne :

La notion de gradient antéro-postérieur de doses complique donc l'expression d'une irradiation médullaire. Dans le but de simplifier le langage nous proposerons la notion de "dose moyenne" dans un segment médullaire donné.

1°) Définition :

La dose moyenne est la moitié de la somme de la dose la plus forte et de la dose la plus faible (exprimée en rads équivalents) reçue par un segment médullaire donné.

Elle correspond le plus souvent à la dose au centre du canal médullaire.

Tableau XI :

se en rads

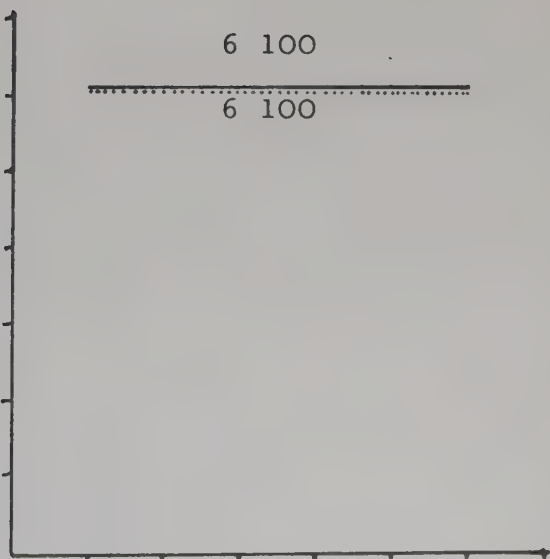
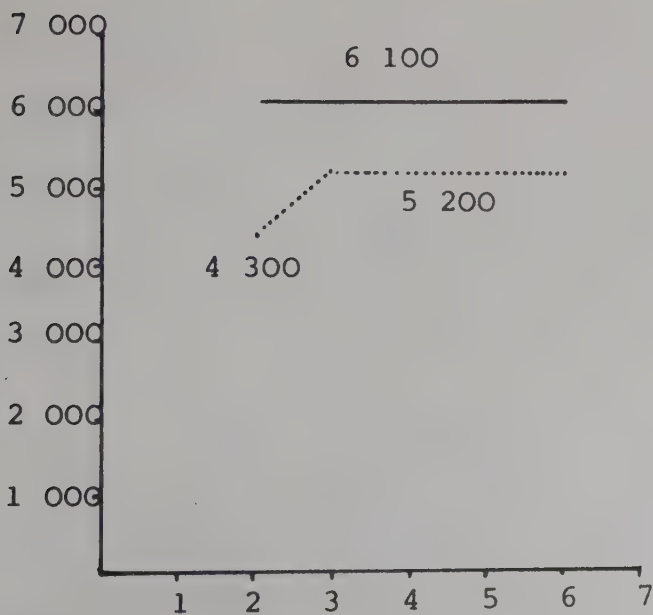
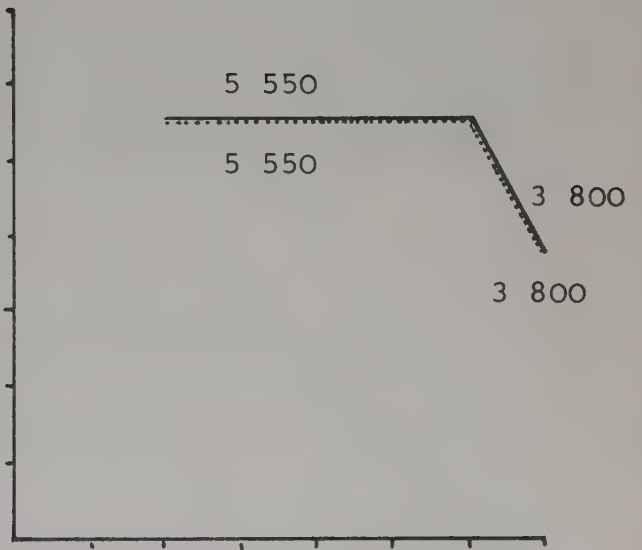
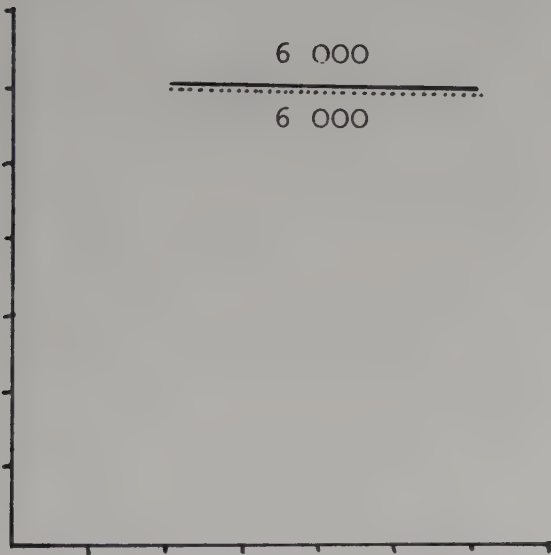
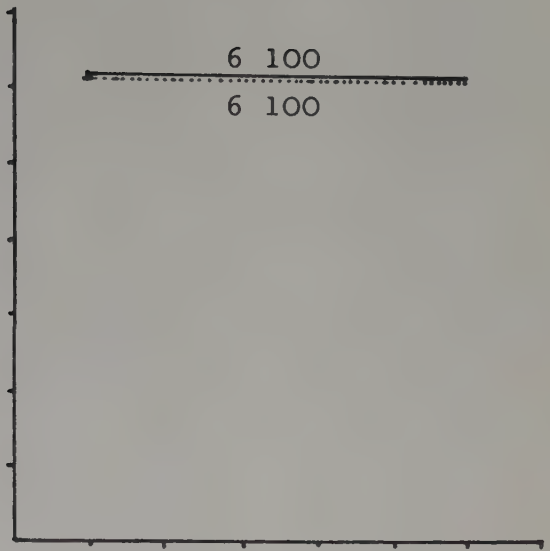
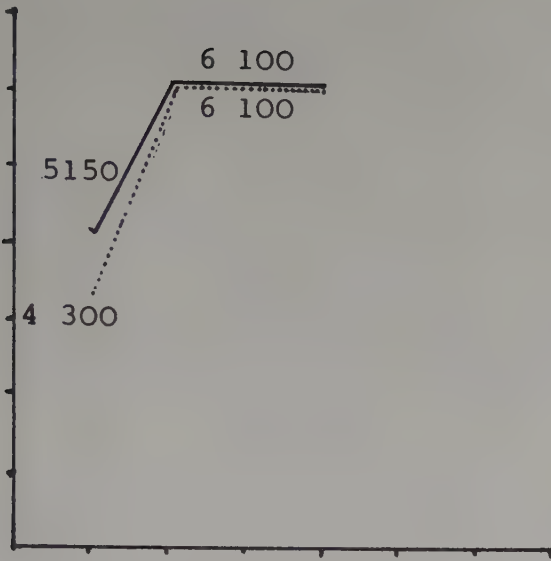
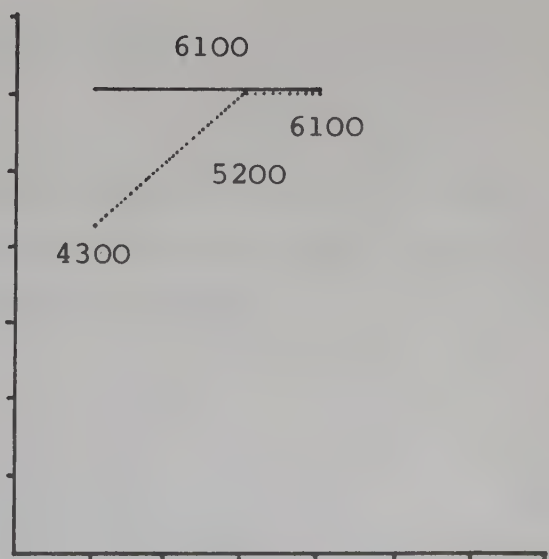
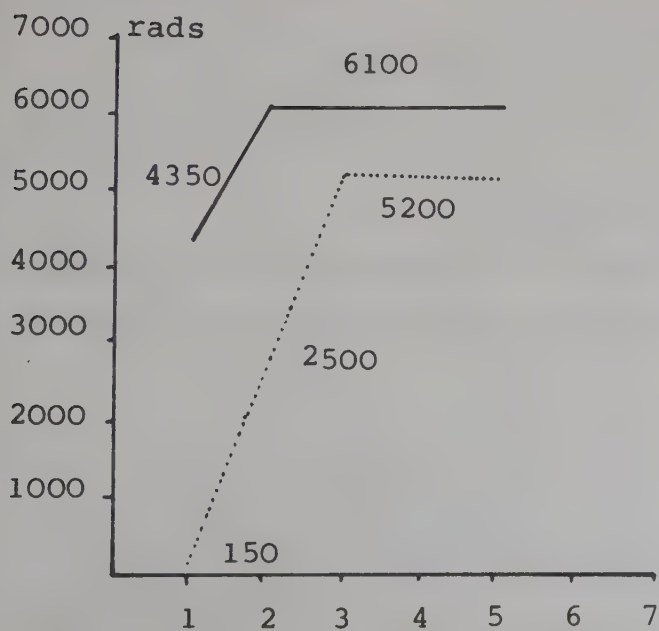
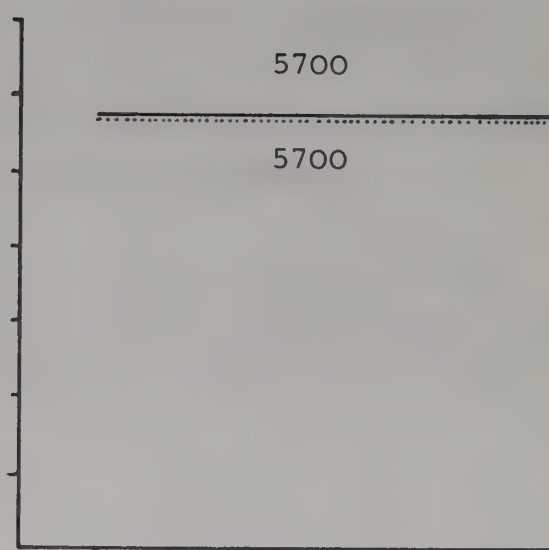
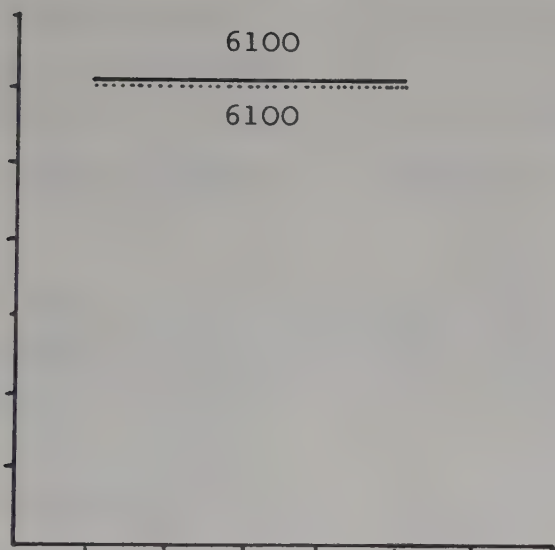
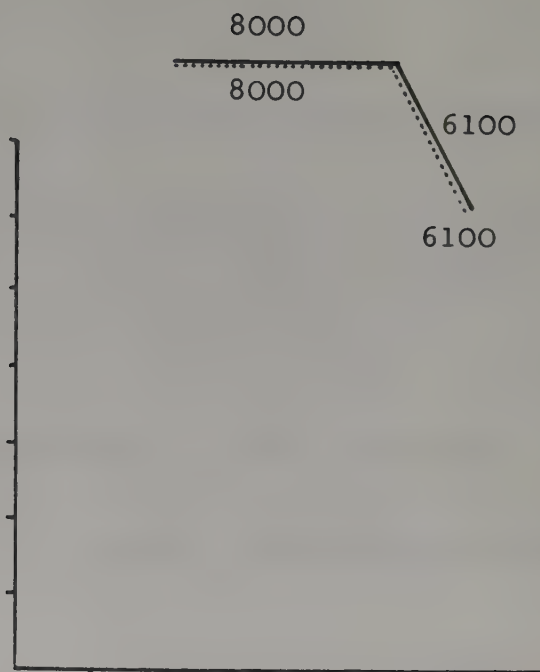
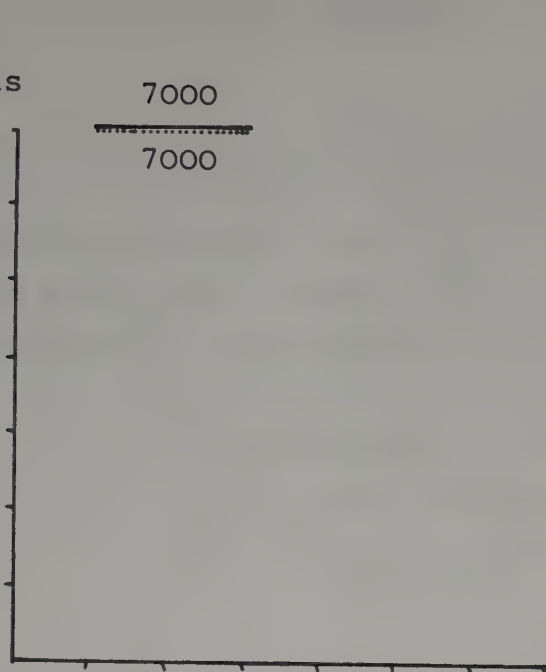


Tableau XII :

se en rads



/...

2°) Application :

On obtient pour chaque irradiation 7 doses correspondant aux 7 vertébrés cervicales.

Dans le but de vérifier la fiabilité de cette notion, nous avons relevé, pour chaque malade, la "dose moyenne" la plus forte ainsi que le nombre de vertébrés ayant reçu cette dose. Le tableau (13) représente :

- en ordonnée : la "dose moyenne" la plus importante pour chaque irradiation ;
- en abscisse : le nombre de niveaux médullaires intéressés par cette dose.

Sur ce tableau les points représentant les myélopathies sont plus hauts: "dose moyenne" plus importante.

La "dose moyenne" la plus faible ayant entraîné une myélopathie est de 5 550 rads.

6 patients seulement ont reçu une dose moyenne supérieure à 5 500 rads sans présenter de myélopathie post-radiothérapique.

On peut donc utiliser cette notion de "dose moyenne" pour évaluer le risque d'une irradiation : si la "dose moyenne" reste inférieure ou égale à 5 000 rads le risque de myélopathie paraît faible.

F - Discussion :

On peut affirmer :

1 - Que l'apparition des myélopathies post-radiothérapiques tardives dépend de la dose.

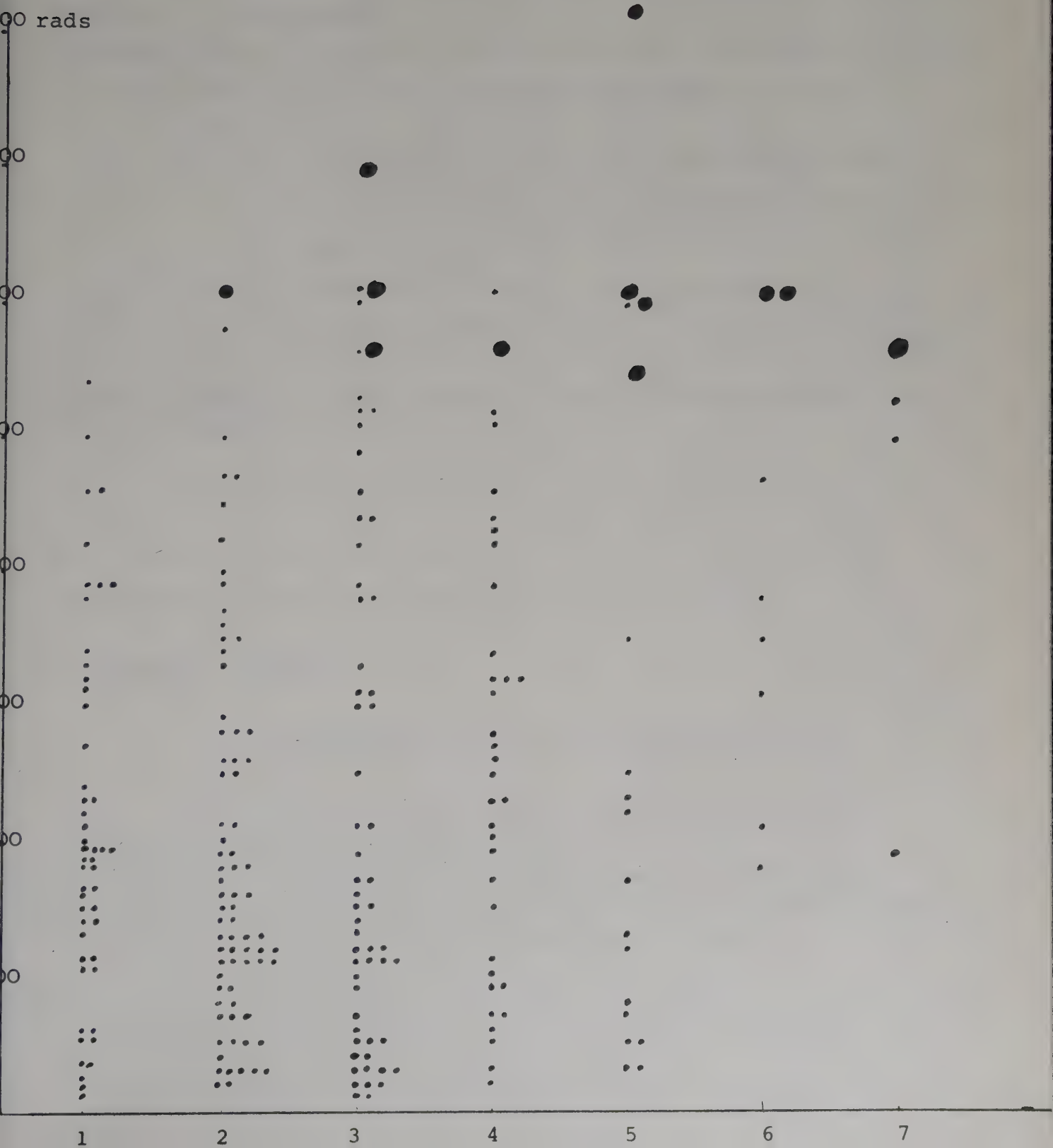
2 - Que la fréquence des myélopathies n'est pas directement proportionnelle à la dose mais qu'il existe une dose seuil à partir de laquelle les myélopathies apparaissent.

.../

Tableau XIII :

Dose moyenne et nombre de vertèbres intéressées

- myélopathies
- sujets témoins



/...

3 - Que ceci est modulé par des variations individuelles, ce qui explique que pour des doses identiques on trouve à la fois des sujets présentant des myélopathies et des sujets ne présentant aucun trouble neurologique.

4 - Que le volume irradié joue également un rôle important dans l'apparition des complications, son augmentation aggravant le risque de complication.

Cependant, on ne peut définir le rôle exact du nombre de vertèbres irradiées dans l'apparition des complications médullaires :

- . Aucun malade n'a reçu une irradiation délivrant une dose homogène importante sur une seule vertèbre avec des doses faibles aux autres niveaux médullaires ;
- . Nombre trop faible d'irradiations portant sur 6 et 7 vertèbres.

De même l'étude ne permet pas de préciser l'influence exacte du gradient antéro-postérieur de doses.

Il est important pour le radiothérapeute de connaître les doses qui ne doivent en aucun cas être dépassées au niveau de la moëlle cervicale pour éviter au maximum l'apparition des myélopathies. On définit ainsi les doses de tolérance.

G - Doses de tolérance :

a) Irradiation portant sur 3 à 5 vertèbres :

Il semble que pour ces irradiations on puisse utiliser la notion de "dose moyenne".

Les myélopathies apparaissent pour des doses de 5 500 rads.

Il paraît donc justifié de proposer comme dose de tolérance une dose inférieure à 5 500 rads soit 5 000 rads équivalents.

.../

/...

b) Irradiation portant sur 1 à 2 vertébrés :

Il n'est pas possible de proposer une dose de tolérance particulière pour des irradiations intéressant un nombre de vertébrés assez restreint ; on propose donc d'utiliser la même limite que pour un nombre plus important de vertébrés soit 5 000 rads équivalents.

Cependant un surdosage localisé atteignant la partie antérieure d'une vertébre a été toléré à plusieurs reprises sans provoquer de trouble.

c) Irradiation portant sur 6 et 7 vertébrés :

Le nombre de cas étudiés étant réduit, il ne nous est pas possible de préciser si la dose de tolérance est identique ou inférieure à la dose proposée pour 3 à 5 vertébrés.

Cependant, étant donné qu'un surdosage localisé a pu être toléré, on peut penser que, à l'inverse, si on augmente le volume irradié il faut réduire la dose.

On propose donc de se fixer dans ces cas une limite inférieure à 5 000 rads ; 4 500 rads par exemple, sans savoir exactement quelle est sa validité.

H - Conclusions pratiques :

Dans tous les cas, le radiothérapeute essaiera de se tenir nettement en dessous des doses de tolérance que nous proposons. Il devra ainsi être particulièrement vigilant dans l'utilisation des techniques qui délivrent une dose importante à la moëlle (par exemple : deux champs latéraux opposés avec limites postérieures très en arrière) et modifier la technique d'irradiation avant que la dose de tolérance médullaire ne soit atteinte.

Problème de la position du rachis lors de la mise en traitement :

Lors de certains traitements une partie de la moëlle est parfois très proche du volume cible et une partie de celle-ci est irradiée à une dose importante atteignant ou dépassant 5 000 rads.

.../

/...

Dans ces cas, faut-il :

- mettre la tête en flexion pour obtenir une moëlle rectiligne avec une dose importante qui ne touche que la partie antérieure d'un grand nombre de vertébrés (fig. 8) ;

- ou mettre le rachis en hyper-extension pour que le maximum de la dose ne touche qu'un petit nombre de segments médullaires, mais sur une partie plus importante (fig. 9).

-:-:-:-

/...

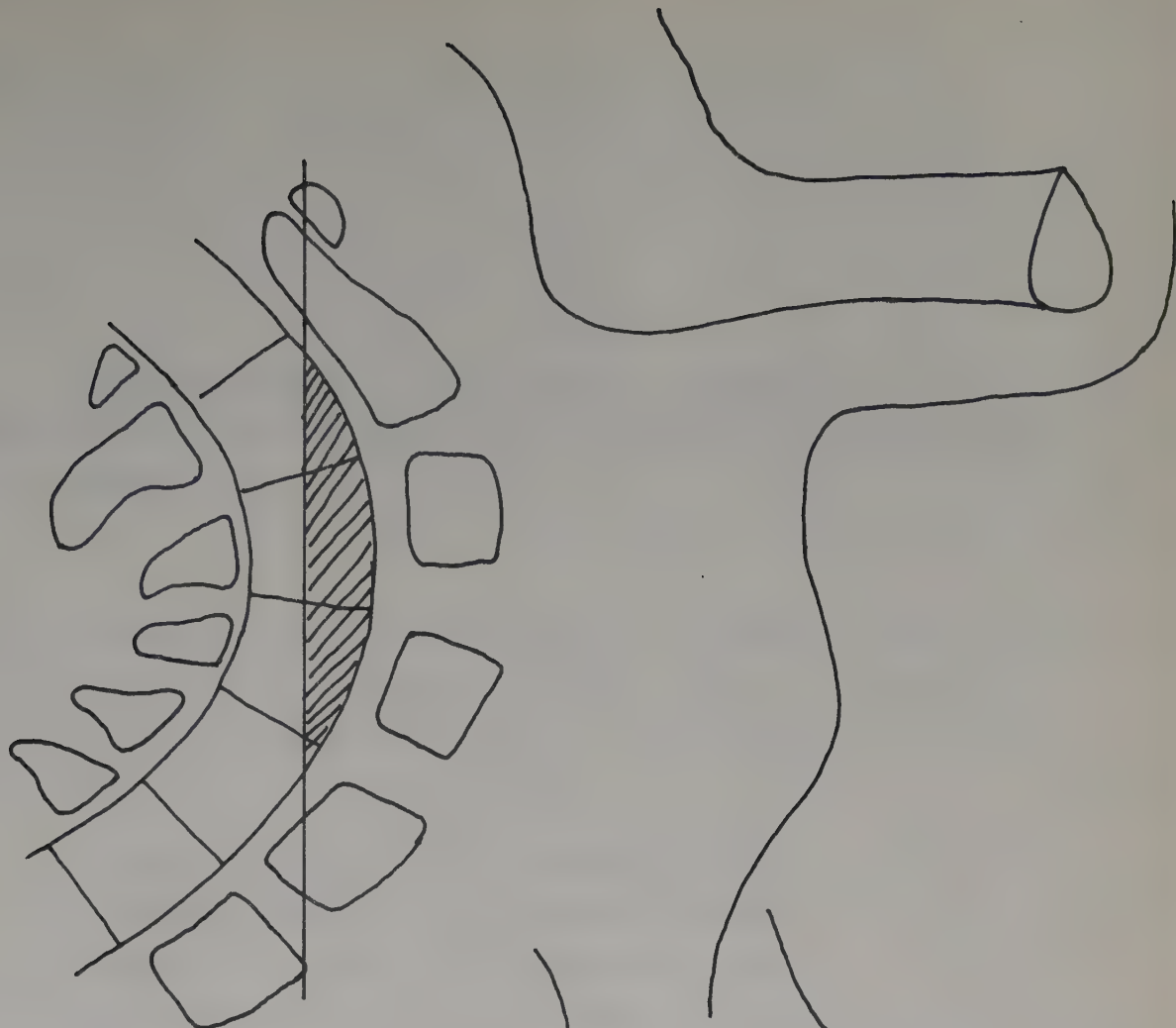
Dans ces cas, faut-il :

- mettre la tête en flexion pour obtenir une moëlle rectiligne avec une dose importante qui ne touche que la partie antérieure d'un grand nombre de vertébrés (fig. 8) ;

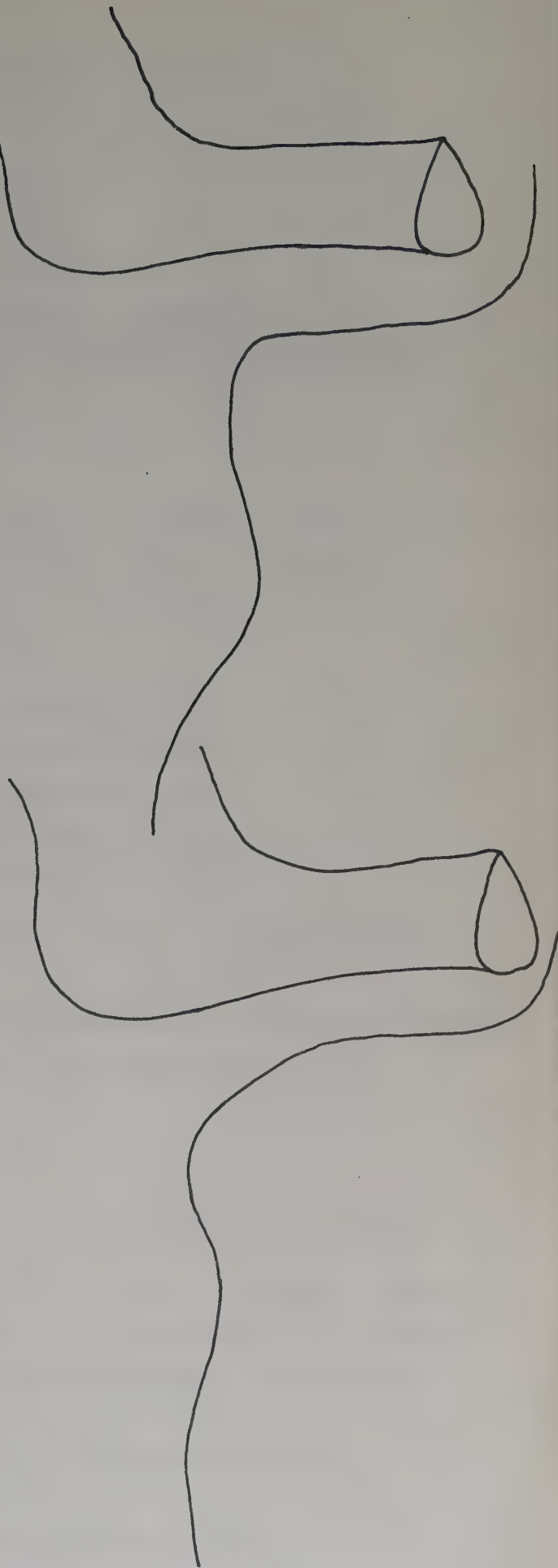
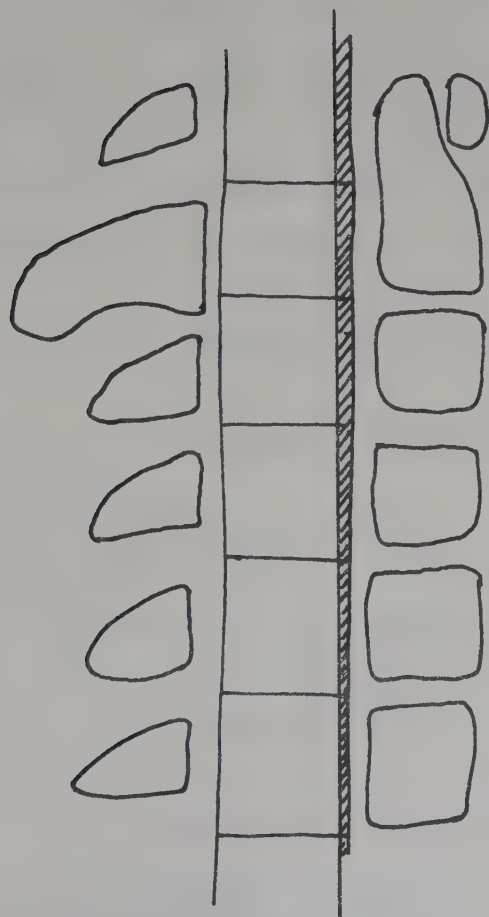
- ou mettre le rachis en hyper-extension pour que le maximum de la dose ne touche qu'un petit nombre de segments médullaires, mais sur une partie plus importante (fig. 9).

-:-:-:-

ig. 8



g. 9



IX - REVUE de la LITTÉRATURE

Le premier cas de myélopathie post-radiothérapique a été décrit en 1941 par AHLBOM ; il concernait la portion thoracique de la moëlle.

STEVENSON décrit en 1945 le premier cas de myélopathie post-radiothérapique de la portion cervicale apparue chez un homme de 43 ans traité pour un lympho-épithélioma du nasopharynx par 5 champs de 200 kV :

- intra-oral : 10 séances de 400 r
- temporal droit : 16 séances de 250 r
- temporal gauche : 16 séances de 250 r
- cervical droit : 16 séances de 250 r
- cervical gauche : 23 séances de 250 r

Le traitement se déroulant du 21 Octobre 1941 au 2 janvier 1942.

En septembre 1943, la découverte d'une adénopathie jugulo-carotidienne droite impose un nouveau traitement par 200 kV :

- 15 séances de 300 r.

Les premiers signes de myélopathie apparaissent en décembre 1943.

Une laminectomie est pratiquée le 5 Janvier 1944, la moëlle apparaît macroscopiquement normale, l'hypothèse d'une métastase intra-médullaire est évoquée et une irradiation est entreprise par 200 kV :

- 11 séances de 300 r par un champ postérieur.

Le patient est décédé le 24 Janvier 1944.

Les auteurs estiment que la moëlle a reçu 6 000 à 8 000 rads.

/...

BODEN, en 1948, reprend toutes ses irradiations de 1942 à 1946 dans lesquelles la moëlle cervicale était incluse dans la zone irradiée. Cette recherche concerne 161 irradiations qu'il divise en deux groupes :

- grands champs : où la moëlle cervicale est irradiée sur une portion de plus de 15 cm ;
- petits champs : où la moëlle cervicale est irradiée sur une longueur inférieure à 10 cm.

10 cas de myélopathie sont décrits :

- 6 dues à une irradiation par grand champ dont 3 myélopathies transitoires ;
- 4 dues à une irradiation par petit champ dont une myélopathie transitoire.

Les doses reçues par la moëlle sont :

- petits champs :
 - . 2 000 r en 1 séance
 - . 2 225 r en 1 séance
 - . 5 200 r en 17 jours
- grands champs :
 - . 3 926 r en 17 jours
 - . 4 320 r en 17 jours

Et pour les myélopathies transitoires :

- petits champs :
 - . 5 060 r en 17 jours
- grands champs :
 - . 3 000 r en 17 jours
 - . 3 250 r en 17 jours
 - . 3 250 r en 17 jours

.../

/...

BODEN, en 1950, reprend les 10 cas précédents auxquels il ajoute 3 nouveaux cas et propose une courbe parallèle à celle de STRANDQUIST délimitant la dose de tolérance en fonction de la durée de l'irradiation.

Les doses proposées sont :

- petits volumes :

- . 1 920 r en 1 séance
- . 4 500 r en 17 jours
- . 4 700 r en 21 jours
- . 5 000 r en 28 jours
- . 5 300 r en 35 jours
- . 5 500 r en 42 jours

- grands volumes :

- . 1 490 r en 1 séance
- . 3 500 r en 17 jours
- . 3 650 r en 21 jours
- . 3 900 r en 28 jours
- . 4 100 r en 35 jours
- . 4 300 r en 42 jours

MALAMUD, en 1954, décrit un cas de myélopathie post-radiothérapique de la région cervicale, vérifiée anatomiquement. L'irradiation était pratiquée du 1er au 20 mai par 3 champs de 220 kv ; la dose au centre du volume était approximativement de 5 000 r.

L'année suivante le patient présentait les premiers signes de myélopathie.

ITABASHI, en 1957, décrit 2 nouveaux cas de myélopathie de la région cervicale traités par 250 kv.

Les doses sont de :

- 10 484 roentgens air en 27 jours, les séances ayant lieu chaque jour

.../

/...

- 8 000 roentgens air en 38 jours, à raison de 250 roentgens par jour.

PALLIS, en 1961, reprend 38 cas déjà publiés sans tenir compte de la localisation cervicale ou thoracique de la myélopathie et y ajoute 5 cas personnels dont 3 intéressant uniquement la moëlle cervicale.

Les doses pour ces 3 cas sont :

- 5 630 à 8 000 r en 35 jours par bombe au radium
- 4 750 à 7 000 r en 32 jours par bombe au radium

Les premiers troubles neurologiques sont apparus 9 mois après et ont entraîné une nouvelle irradiation délivrant 5 280 r en 14 jours.

- 4 600 rads de C3 à C5 en 42 jours par supervoltage.

Il élimine les cas qui lui paraissent insuffisants et regroupe ainsi 24 cas de myélopathies groupés en grands et petits champs sans dissocier les myélopathies de la région cervicale et thoracique.

Il propose ensuite des doses de tolérance inférieures à celles proposées par BODEN.

Il reprend un groupe de 110 patients irradiés entre 1936 et 1958 pour un cancer rétrocricoïdien :

- 39 patients ont été traités par radium
- 49 patients ont été traités par radiothérapie conventionnelle (240 kV)
- 22 patients ont été traités par un accélérateur linéaire (8 MeV)

Dans tous les cas le champ d'irradiation était inférieur à 10 cm.

.../

/...

- Sur les 39 Patients traités par radium :

- . 13 ont survécu 1 an
- . 9 ont survécu 2 ans

Les doses reçues par la moëlle étaient toutes supérieures à 4 600 rads en 42 jours.

2 cas de myélopathies ont été provoquées par ces irradiations.

- Sur les 49 patients traités par radiothérapie conventionnelle :

- . 10 ont survécu 1 an
- . 6 ont survécu 2 ans

Les doses reçues par la moëlle varient de 4 000 à 5 000 rads en 42 jours : pas de myélopathie.

- Sur les 22 patients traités par 8 MeV :

- . 7 ont survécu 1 an
- . 1 a survécu 2 ans

Parmi les 7 survivants à 1 an, 5 ont reçu moins de 4 300 rads en 42 jours au niveau de la moëlle cervicale, ils n'ont pas présenté de myélopathie ; 1 a reçu 4 600 rads en 42 jours et a présenté une myélopathie.

Le dernier a reçu entre 4 500 et 5 000 rads en 42 jours et a survécu 14 mois sans présenter de trouble neurologique.

Pallis conclut que le risque de myélopathie est négligeable avec des doses inférieures à 4 300 rads en 42 jours pour des petits volumes, et que le risque de myélopathie apparaît pour des doses plus importantes.

ATKINS, en 1966, décrit 14 cas de myélopathie de la région thoracique et décrit 49 irradiations délivrant 4 750 rads à la moëlle cervicale en 25 séances - 35 jours, par bétatron sans aucun cas de myélopathie. Il estime qu'à cette dose le risque est négligeable.

.../

/...

KRISTENSON, en 1967, décrit 5 cas de myélopathie de la région cervicale irradiés par 140 kV.

Les doses délivrées à la moëlle sont :

- C2 : 5 100 r en 27 jours
- C3 à C7 : 5 100 r en 26 jours
- C4 à C6 : 5 100 r en 44 jours
- C3 à C7 : 4 000 r au moins en 31 jours
- C2 à C7 : 4 500 r en 29 jours

VERITY, en 1967, reprend les doses de tolérance du tissu nerveux.

"Pour la moëlle épinière 5 000 rads est habituellement la dose à ne pas dépasser souvent exprimée sans considération du temps ni du fractionnement ...

L'expérience de nombreux auteurs a montré que la moëlle peut recevoir 6 000 à 6 500 rads, convenablement étalé et fractionné avec un très faible pourcentage de myélopathies. Notre expérience confirme ce fait".

TAN, en 1969, à propos d'un cas de myélopathie, reprend 216 cas d'irradiation de la région cervicale par 240 kV.

Les patients ayant reçu 4 000 r à la moëlle en 6 - 7 semaines n'ont pas présenté de myélopathie.

22 patients ont eu une nouvelle série de radiothérapie : 3 d'entre eux ont présenté une myélopathie, l'un d'eux a été perdu de vue, les doses des deux autres sont :

- 4 800 r en 32 séances - 50 jours
+ 4 000 r en 32 séances - 50 jours
- 4 000 r en 31 séances - 46 jours
+ 4 500 r en 30 séances - 53 jours

.../

/...

BURNS, en 1972, décrit 4 cas de myélopathie de la région cervicale dont l'irradiation a été pratiquée par un accélérateur linéaire de 4 MeV.

Les doses sont :

- 1) 6 000 r en 62 jours
+ 4 700 r en 43 jours
- 2) Au niveau de C7 :
1 800 r en 22 jours
+ 4 500 r en 10 séances - 39 jours sous oxygène hyperbare
- 3) De C1 à C7 :
3 000 r en 7 séances - 21 jours, sous oxygène hyperbare
+ 1 200 r en 3 séances - 10 jours, de C2 à C4
- 4) 5 000 r en 39 jours après une irradiation par 190 kV dont la dose est inconnue .

BERGE, en 1974, décrit un cas de myélopathie de la région cervicale qui a reçu :

- 7 100 rads en avant - en 28 séances - 40 jours
- 2 000 rads en arrière

Il montre que pour des doses :

- supérieures à 6 000 rads on a une nécrose
- comprises entre 5 800 et 6 000 rads on a une nécrose partielle
- comprises entre 3 000 et 5 800 rads on a un oedème
- inférieures à 3 000 rads : aucun trouble histologique.

Les publications présentent parfois des lacunes que ne permettent pas leur utilisation par le radiothérapeute:

Stevenson ne précise pas si tous les champs sont traités le même jour,

.../

/...

à quel traitement correspond la dose de 6 000 à 8 000 r reçue par la moëlle (cette dose est cependant supérieure à nos doses de tolérance).

Boden 1948 ne distingue pas les myélopathies permanentes des myélopathies transitoires ; ne précise pas l'énergie utilisée ; ne précise pas le fractionnement.

Boden 1950 trace une courbe parallèle à la courbe de Strandquist sans aucun argument pour le choix de cette pente.

Malamud ne précise pas le fractionnement ni la dose reçue par la moëlle qui n'est pas obligatoirement au centre du volume.

Itabaschi donne uniquement des doses à la peau sans préciser le rendement en profondeur, ni la dose reçue par la moëlle.

Pallis ne tient pas compte de la localisation cervicale ou thoracique de la myélopathie ; ne précise pas le fractionnement pour les myélopathies ainsi que pour les 124 sujets témoins.

Atkins précise l'énergie, l'étalement, le fractionnement et la dose reçue par la moëlle.

Kristenson ne précise pas le fractionnement.

Tan ne précise pas le fractionnement pour les 216 irradiations délivrant 4 000 r à la moëlle. Il est acceptable de prendre 32 séances (fractionnement des 2 cas de myélopathies décrits).

La moëlle a alors reçu : NSD 1480 : 4 300 rads équivalents alors que les 2 cas de myélopathies correspondent à 8 100 rads équivalents (NSD 2135) et 8 900 rads (NSD 2270).

Burns ne précise pas le fractionnement pour tous les traitements. Certains traitements ont été pratiqués sous oxygène hyperbare, ce qui peut modifier l'effet d'une même dose.

.../

/...

Les renseignements indispensables pour comparer plusieurs traitements sont :

- 1) La dose reçue par la moëlle.
Le plus souvent les auteurs donnent la dose reçue au milieu du canal médullaire.
- 2) Le nombre de vertèbres irradiées (ou à la rigueur la hauteur des champs).
- 3) L'étalement et le fractionnement de l'irradiation qui permet de comparer plusieurs irradiations de chronologie différente.
- 4) L'énergie du rayonnement ce qui conditionne son efficacité biologique relative (E.B.R.).
Différents rayonnements ont des efficacités différentes pour des doses identiques.

En fonction de ces critères, le nombre de cas auquel nous pouvons comparer nos résultats se trouve considérablement réduit :

- 1 cas de myélopathie décrit par DYNES et SMEDAL
- 3 cas décrits par SOLHEIM
- 2 cas décrits par TAN
- 3 cas décrits par HOED-SIJTSEMA
- 2 cas décrits par BURNS
- 1 cas décrit par BERGE

Ces cas sont résumés dans le tableau (14).

En ce qui concerne les irradiations n'ayant pas entraîné de myélopathie :

- Atkins : 49 patients ont reçu 4 750 rads au niveau de la moëlle cervicale en 25 séances - 35 jours sans présenter de myélopathie.
31 ont eu un recul de 1 an.
15 ont eu un recul de 2 ans.

.../

Irradiation ayant entraîné une myélopathie
(Revue de la littérature)

Auteur	Dose	Nb de séances	Nb de jours	Energie	N.S.D. totale	"Dose équivalente"
DYNES	6 000 rads	35	51	Co ⁶⁰	1 660	5 400
SOLHEIM	4 700 rads + 3 200 rads	17	19	200 kV	1 710	5 700
SOLHEIM	5 000 rads	12	13	200 kV	2 080	7 750
SOLHEIM	5 000 rads	20	22	200 kV	1 740	5 850
TAN	4 300 rads + 4 000 rads	32 32	50 50	250 kV	2 135	8 100
TAN	4 000 rads + 4 500 rads	31 30	46 53	250 kV	2 270	8 900
HOED-SIJTSEMA	5 500 rads	20	26	Co	1 870	6 600
HOED-SIJTSEMA	6 000 rads	20	27	Co	2 040	7 500
HOED-SIJTSEMA	6 200 rads	29	44	Co	1 825	6 300
BURNS	3 000 rads + 1 200 rads	7 3	21 10	Co	1 670	5 500
BURNS	1 800 rads + 4 500 rads	20 10	22 33	Co	1 985	7 200
BERGE	7 100 rads + 2 000 rads	28	40	Co	2 125 à 600	8 000 à 1 100

/...

- Tan : 216 irradiations par 240 kV : 4 000 r en 32 séances - 50 jours.

Ces cas sont regroupés dans le tableau (15).

Les courbes de Boden et de Pallis représentent la dose de tolérance pour des petits segments de moëlle en fonction de la durée d'irradiation.

Les doses de tolérance proposées par ces auteurs ne font pas intervenir le fractionnement ; il paraît logique de les appliquer à un fractionnement classique de 5 séances par semaine.

Sur la figure (10) nous avons représenté :

- les cas de la littérature cités plus haut :
(en ordonnée : la dose en tenant compte de l'E.B.R.
en abscisse : la chronologie exprimée par le coefficient d'Ellis)
- les courbes de Boden et de Pallis appliquées à un fractionnement de 5 séances par semaine
- la dose de tolérance que nous proposons pour les petits volumes (NSD 1570)
- les cas étudiés (en sachant que certains correspondent à de grands volumes irradiés).

On constate :

- que la dose de tolérance que nous proposons est peu différente de la courbe de Boden ; que la pente est différente
- par contre, la courbe de Pallis est nettement en-dessous.

Les 49 cas décrits par Atkins et les 216 cas décrits par Tan sans myélopathie sont au-dessus de la courbe de Pallis, ainsi qu'un nombre important de nos cas témoins.

La limite que propose Pallis semble donc très prudente et donne une grande marge de sécurité.

Tous les cas de myélopathie sont au-dessus de notre courbe. Un seul cas de myélopathie se trouve au-dessous de la courbe de Boden.

.../

Tableau XV : Irradiation sans myélopathie
(Revue de la littérature)

Auteurs	Nb de cas	Rayonnement	Nb de séances	Nb de jours	DOSE	N.S.D.	Dose équivalente
ATKINS	49	Co	25	35	4 750 rads	1 485	4 600
TAN	216	250 kV	32	50	4 000 rads	1 420	4 300

/...

Ces deux courbes donnent une marge de sécurité moins importante, qui semble tout de même acceptable.

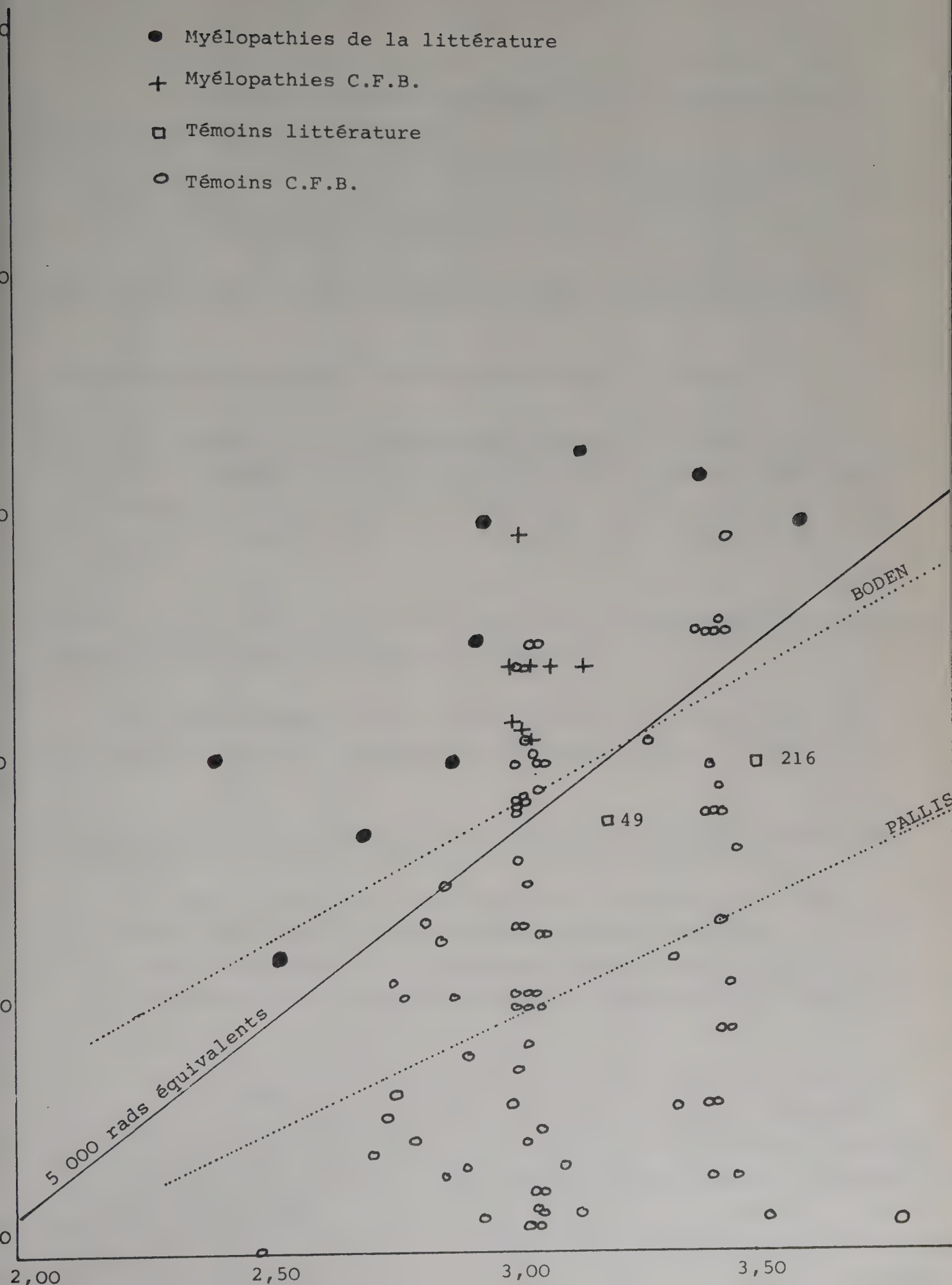
La limite que nous proposons n'est pas prise en défaut dans ces quelques cas, et peut donc être utilisée avec un risque d'erreur faible.

- : - : -

Tableau XV :

Doses

- Myélopathies de la littérature
- + Myélopathies C.F.B.
- Témoins littérature
- Témoins C.F.B.



X - C O N C L U S I O N

L'étude de ces 248 irradiations de la région cervicale a permis de démontrer l'importance :

- de la dose
- du volume de moëlle irradié

dans l'apparition des myélopathies post-radiothérapiques tardives.

L'étude de la dose maximale délivrée à la moëlle a montré :

- que l'apparition des myélopathies dépend étroitement de la dose
- qu'elle répond à un effet non stochastique avec un risque pratiquement nul pour des doses inférieures à 5 500 rads et, des complications quasi inévitables pour des doses supérieures à 7 000 rads.

L'étude conjointe de la dose et du nombre de niveaux médullaires irradiés a permis de préciser l'influence du volume :

- des doses élevées peuvent être tolérées sans dommage pour la moëlle si elles n'intéressent qu'un petit nombre de vertèbres.

L'étude du gradient antéro-postérieur de doses a confirmé le fait que :

- une dose de 5 500 rads délivrée à 3 ou 5 vertèbres de façon homogène entraîne un risque important de myélopathie ;
- si cette irradiation est inhomogène avec une dose en arrière inférieure à 5 000 rads, le risque de complication est faible.

La complexité de l'expression d'une irradiation médullaire nous a amené à définir la notion de "dose moyenne" dans un segment médullaire donné. Cette notion associée au nombre de vertèbres irradiées permet une représentation plus simple et paraît suffisamment fiable pour être utilisée couramment.

/...

En utilisant celle-ci nous avons pu proposer différentes doses de tolérance :

- pour des irradiations intéressant 5 vertébres ou moins, nous proposons comme dose de tolérance : 5 000 rads équivalents.
La comparaison de cette proposition avec les cas d'écrits dans la littérature vérifie sa fiabilité ;
- en ce qui concerne les grands volumes (plus de 5 vertébres) il semble plus prudent de réduire la dose pour éviter toute complication.
- . Nous proposons ainsi une dose de tolérance de 4 500 rads.

Ces doses de tolérance doivent être considérées comme des doses limites ; le radiothérapeute doit le plus souvent possible se tenir en deçà.

Ainsi la connaissance précise :

- de la dose délivrée
- du volume irradié

permet de déterminer la probabilité d'apparition d'une myélopathie post-radiothérapique lors d'une irradiation de la région cervicale.

Le respect des doses de tolérance proposées permet d'éviter avec une sécurité suffisante l'apparition de telles complications.

-:-:-:-

XI - B I B L I O G R A P H I E

ABBATUCCI (J.S.)

Radiothérapie des tumeurs secondaires du rachis (techniques, complications et résultats).

Société Française de Radiologie Médicale - 13 et 14 nov. 1969.

Journal de Radiologie et d'Electroradiologie - 1971 - 52 -
n° 1 - 2 - 79 - 85.

ABBATUCCI (J.S.) - QUINT (R.) - BLOQUEL (J.) - ROUSSEL (A.) URBAJTEL (M.)

Techniques de télécobalthérapie radicale.

Annales de Radiologie - 2^e édition.

AHLBOM (H.E.)

The results of radiotherapy of hypopharyngeal at the radium-hemmet.
Stockholm - 1930 to 1939.

Acta radiologica (Stockholm) 1941 - 22 - 155-171.

ALAJOUANINE (Th.) - CASTAIGNE (P.) et GRAVELEAU (J.) -

Un cas de myélopathie cervicale post-radiothérapique.

Bull. Soc. Med. Hôp. Paris - 1959 - 75 - 7-8 - 239-243.

ALAJOUANINE (Th.) - LHERMITTE (F.) - CAMBIER (J.) et GAUTHIER (J.C.) -

Les lésions post-radiothérapiques tardives du système nerveux central (à propos d'une observation anatomo-clinique de myélopathie cervicale).

Rev. Neurol. (Paris) 1961 - 105 - 1 - 9-21.

.../

/...

ATKINS (H.L.) et TRETTER (P.)

Time-dose considerations in radiation myelopathy.
Acta Radiol. (Ther) (Stockholm) - 1966 - 5 - 79-94.

BALTHAZAR (K.) et ESCHNER (F.)

On delayed post radiation myelopathy. In IV International congress
of neuropathology - Proceedings.

Vol. III - pages 221-222 - H. Jacob editor - Georg Thieme,
Stuttgart, 1962.

BERGE (G.) - BRUN (A.) - HAKANSSON (C.H.) - LINDGREN (M.) NORDBERG (U.B.)

Sensitivity to irradiation of the brain stem.
Irradiation myelitis in the treatment of a nasopharynx carcinoma.
Cancer - 1974 - 33 - 1263-1268.

BODEN (G.)

Radiation myelitis of the cervical spinal cord.
Brit. J. Radiol. - 1948 - 21 - 249 - 464-469.

BODEN (G.)

Radiation myelitis of the brain stem.
J. Fac. Radiol. - 1950-1951 - 2 : 79.

BONDUELLE (M.) BOUYGUES (P.) et EL RAMY (A.)

Myélopathie cervicale post-radiothérapique.
Rev. Neurol. (Paris 1958) 99 - 2 - 310-313.

.../

/...

BRENK (H.A.S. van den) - RICHTER (W.) et HURLEY (R.H.)

Radiosensitivity of the human oxygenated cervical spinal cord based on analysis of 357 cases receiving 4 MeV X rays in hyperbaric oxygen.

Brit. J. Radiol. 1968 - 41 - 483 - 205-214.

BURNS (R.J.) - JONES (A.N.) - ROBERTSON (J.S.)

Pathology of radiation myelopathy Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 1972 - 35 - 6 - 888-898.

BYFIELD (J.E.)

Ionizing radiation and vincristine : possible neurotoxic synergism. Radiol. Clin. biol. - 1972 - 41 - 129-138.

CASTAIGNE (P.) - CAMBIER (J.) - ESCOUROLLE (R.) - LECHEVALLIER (B.) - TANZER (J.) et LHUILLIER (M.) -

Les myélopathies post-radiothérapiques au cours de la maladie de Hodgkin. A propos de 4 observations.

Rev. Neurol. (Paris) 1970 - 123 - 6 - 369-386.

CHARBONNEL (A.) - BONNARD (J.) - CHARBONNEL (B.) et GRISSAC (H. de)

Les myélopathies post-radiothérapiques. A propos de trois observations personnelles.

Immex. 1970 - 7 - 10 - 1277-1292.

CLERGUE (G.)

Contribution à l'étude des myélopathies post-radiothérapiques. A propos de deux cas nouveaux.

Thèse Médecine Paris 1965 - 555 - 64 p.

.../

/...

COY (P.) - BAKER (S.) et DOLMAN (C.L.)

Progressive myelopathy due to radiation.

Canad. Med. Ass. J. 1969 - 100 - 24 - 1129-1133.

DICHIRO (G.) et HERDT (J.)

Angiographic demonstration of spinal cord arterial occlusion in post radiation myelopathy.

Radiology 106 - 2 fev. 1973.

DYNES (J.B.) et SMEDAL (M.I.)

Radiation myelitis.

Amer. J. Roentgen - 1960 - 83 - I - 78-87.

ELLIS (F.)

Time, fractionation and dose rate in radiotherapy. In : The relationship of time and dose in the radiation therapy of cancer. Proceedings of the third annual San Francisco cancer symposium.

FERRERO (R.G.A.) et OBARRIO (J.M.)

Myelopathy following Teletherapy with radioactive cobalt.

J. Neurol. Sci. 1965 - 2 - 5 - 446-450.

FLETCHER EYSTER (E.) et WILSON (C.B.)

Radiation myelopathy.

J. Neurosurg. 1970 - 32 - 4 - 414-420.

FLETCHER (G.H.) and Mac Comb. (W.S.) (1962)

Radiation Therapy in the management of cancers of the oral cavity and oropharynx.

Thomas, Springfield, III.

.../

/...
FLETCHER (G.H.)

Text book of radiotherapy.

FOLTZ (E.L.) - HOLYOKE (J.B.) et (H.L.)

Brain necrosis following X ray therapy.
J. Neurosurg. 1953 - 10 - 4 - 423-429.

FRIEDMAN

Calculated risks of radiation injury of normal tissues in treatment of cancer of the testis. Proc. 2 nd. National cancer conference, New-York.
American Cancer Society. I - 390 - 400 - 1954 - Cité par Atkins.

GILMORE (S.A.)

Delayed myelination of neonatal rat spinal cord induced by X-irradiation.
Neurology (Minneap) 1966 - 16 - 8 - 749-753.

GILMORE (S.A.) et ARRINGTON (R.W.)

Effects of X-rays on the maturing nervous system. Further studies with a preliminary study of vascular alterations.
(Minneap) 1967 - 17 - 11 - 1059-1067.

GILMORE (S.A.)

Alterations in blood vessels in X-irradiated spinal cords of young rats.
Anat. Rec. 1969 - 163 - I - 89-99.

GREENFIELD (M.M.) et STARK (F.M.)

Post-irradiation neuropathy.
Amer. J. Roentgen. 1948 - 60 - 5 - 617-622.

.../

/...

HENRY (P.) - VITAL (C.) - HOERNI (B.) - CHAUVERGNE (J.) et
BERGOUIGNAN (M.) -

Myélopathie post-radiothérapique tardive.

Les livrets du Médecin 1969 - 1 - 4 - 255-259.

HOED-SIJTSEMA (S. den) et al.

The influence of the dose per fraction on irradiation damage to
the myelum.

Radiol. Clin. Biol. - 40 - 89-99 - 1971.

HUNG (T.P.) -

Myelopathy following radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma.

Proc. Aust. Ass. Neurol. 1968 - 5 - 2 - 421-428.

ITABASHI (H.H.) - BEBIN (J.) et DEJONG (R.N.) -

Post-irradiation cervical myelopathy. Report of two cases.

Neurology (Minneap) 1957 - 7 - 12 - 844-852.

JACOBSSON (F.) .

Carcinoma of the hypopharynx. A clinical study of 322 cases,
treated at Radiumhemmet. from 1939 to 1947.

Acta Radiologica (Stockholm) 1951 - 35 - I - 1-21.

JELLINGER (K.) et STURM (K.W.)

Delayed radiation lesions of the human spinal cord. C.R. du 6e
congrès international de neuropathologie. Paris 1970.

.../

KOGEL (A. J. Van den) - BARENDSEN (G.W.)

Late effects of spinal cord irradiation with 300 kV X-Rays and 15 MeV neutrons.

British J. Radiol. 1974 - 47 - 393-398.

KRISTENSSON (K.) - MOLIN (B.) et SOURANDER (P.)

Delayed radiation lesions of the human spinal cord. Report of five cases.

Acta Neuropath. (Berlin) 1967 - 9 - I - 34-44.

LAMPE (I.)

Radiation tolerance of the central nervous system, in Progress in radiation therapy. Vol. I, p. 234-236.

F. BUSCHKE editor, Grune et Stratton inc. New-York 1958.

LAMPERT (P.) - TOM (M.I.) et RIDER (W.D.)

Disseminated demyelination of the brain following CO^{60} (gamma) radiation.

Arch. Path. (Chicago) 1959 - 68 - 322-330.

LAMPERT (P.W.) et DAVIS (R.L.)

Delayed effects of radiation on the human central nervous system "Early" and "Late" delayed reactions.

Neurology (Minneap) 1964 - 14 - 10 - 912-917.

LECHEVALIER (B.)

Entretiens de Bichat 1969.

LECHEVALIER (B.) - HUMEAU (F.) - HOUTEVILLE (J.P.)

Myélopathies radiothérapiques "hypertrophiantes".

A propos de cinq observations dont une anatomo-clinique.

Revue de Neurologie - Paris 1973 - 129 - n° 2-3 - 119-132.

LINGREN (M.)

On tolerance of brain tissue and sensitivity of brain tumors to irradiation.

Acta Radiol. 1958 - suppl. 170.

LOCKSMITH (J.P.) et POWERS (W.E.)

Permanent radiation myelopathy.

Amer. J. Roentgen. 1968 - 102 - 4 - 916-926.

MAIER (J.G.) - PERRY (R.H.) - SAYLOR (W.) et SULAK (M.H.)

Radiation myelitis of the dorsolumbar spinal cord.

Radiology 1969 - 93 - 153-160.

MALAMUD (N.) - BOLDREY (E.B.) WELCH (W.K.) et FADELL (E.J.)

Necrosis of brain and spinal cord following X ray therapy.

J. Neurosurg 1954 - 11 - 4 - 353-362.

NIKAIDO (T.) - AUSTIN (J.) - RINEHART (R.) - TRUEB (L.) - HUTCHINSON (J.)
STUKENBROK (H.) et MILES (B.)

Studies in Ageing of the brain.

Arch. Neurol. 1971 - 25 - 212-217.

OKEDA (R.)

Two autopsy cases of radiation myelopathy consideration about the pathogenesis.

Advanc. Neurol. Sci. (Tokyo) 1971 - 15 - 619-639.

/...

ORTON (C.G.) et ELLIS (F.)

A simplification in the use of the N.S.D. concept practical radiotherapy.

British J. Radiol. 1973 - 46 - 547 - 529-537.

OSSENKOPP (G.)

Personnal communication (1967).

PALLIS (C.A.) - LOUIS (S.) et MORGAN (R.L.)

Radiation myelopathy.

Brain 1961 - 84 - 3 - 460-479.

PALMER (J.J.)

Radiation myelopathy.

Brain I - 1972 - 95 - 109-122.

PECH (A.) - CLEMENT (R.) - BOUDOURESQUES (J.) et AVIERINOS (R.)

A propos d'une observation de myélite cervicale post-cobalthérapie.

Rev. otoneuro-ophtalmologie - 1961 - 33 - 78-83.

PHILLIPS (T.L.) et BUSCHKE (F.)

Radiation tolerance of the thoracic spinal cord.

Amer. J. Roentgen 1969 - 105 - 3 - 659-664.

REAGAN (T.J.) - THOMAS (J.E.) et COLBY (Jr. M.Y.)

Chronic progressive radiation myelopathy. Its clinical aspects and differential diagnosis.

J.A.M.A. 1968 - 203 - 2 - 106-110.

.../

/...
RIVETT (J.D.)

Paraplegia due to radiation myelitis following the treatment of carcinoma of the bronchus by radiotherapy. Report of two cases. Paraplegia 9 : 67-72 - Aug. 1971.

ROIZIN (L.) - MACHEK (J.) - LIU (J.C.) - CAVANESS (W.C.) et CARSTEN (A.L.)

The vasculo-circulatory factor in the central nervous system. Pathogenesis of the X-Ray post-irradiation effects. Trans. Amer. Neurol. Ass. 1968 - 93 - 270-272.

SHOLZ (W.) - SCHLOTE (W.) et HIRSCHBERGER (W.)

Morphological effect of repeated low dosage single and high dosage application of X irradiation to the central nervous system. In reponse of the nervous system to ionizing radiation p. 211-232 ; First international symposium, edited by T.J. Haley and R.S. Snider. Academie Press, New-York, London - 1962.

SOLHEIM (O.P.)

Radiation injury of the spinal cord. Acta Radiol. (Ther) (Stockh.) 10 : 474 - 80 - Oct. 1971.

SMITHERS (D.W.) - CLARKSON (J.R.) et STRONG (J.A.)

The Roentgen treatment of cancer of the oesophagus. Amer. J. Roentgen 1943 - 49 - 5 - 606-634.

STEVENSSON (L.D.) et ECKARDT (R.E.)

Myelomalacia of the cervical portion of the spinal cord, probably the result of Roentgentherapy. Arch. Path. (Chicago) 1945 - 39 - 2 - 109-112.

.../

/...

TAN (B.C.) et KHOR (T.H.)

Radiation myelitis in carcinoma of the nasopharynx.
Clin. Radiol. 1969 - 20 - 329-331.

TERRY (R.D.)

Discussion in : "Alzheimer's Disease" edited by G.E.W.
WOLSTENHOLME et MAEVE O'CONNOR. 1 vol. 316 p. (P. 124-135).
A Ciba Foundation Symposium. Londres 1970.

VAETH (J.)

Radiation-Induced Myelitis, in Progress in radiation Therapy
Vol. III, 16-26, Franz Buschke editor, Grune et Stratton.
New-York. London. 1965 - 242 p.

VERITY (G.L.)

Tissue tolerance : central nervous system. Radiology 1968 -
91 - 6 - 1221-1225.

ZEMAN (W.)

Pathogenesis of radiolesions in the mature central nervous system.
In Proceedings of the fifth international congress of neuropathology
p. 302-308, edited by F. Lüthy and A. Bischoff. Excerpta Medica
Foundation International congress series n° 100. Amsterdam 1966.

ZEMAN (W.)

Radiosensitivities of nervous tissues. Fundamental aspects of
radiosensitivity.
Symposia in Biol. 1961 - N° 14 - 176.

"Par délibération de son conseil en date du 10 novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en
date du 14 décembre 1973

Le Président de l'Université de Caen,

B I B L I O G R A P H I E :

- J A R D I N (A)

Myélopathies post-radiothérapiques tardives à forme hypertrophiante.
A propos de 5 observations dont une anatomo-clinique avec mise en
évidence de substance amyloïde.

Thèse - Caen 1974 - n° 73.

Les observations n° 1 - 3 - 10 - 11 ont été empruntées à
MM LECHEVALLIER (B) - HUMEAU (F) - HOUTTEVILLE (S.P.) et ont déjà
été reprises dans la thèse de Mme Jardin.

